



**RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO
EN ESTADIO AVANZADO Y DEL LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT ASOCIADOS A LA
INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

Tesis Doctoral presentada por Blanca Xicoy Cirici para aspirar al grado de Doctora en Medicina

Directores de la Tesis Doctoral: Josep-Maria Ribera Santasusana, Evarist Feliu Frasnado

Departament de Medicina, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, 2012



*Pels meus pares,
pel meu Lluís*

MOTIVACIÓN Y AGRADECIMIENTOS

Ha estat una llarga travessia. Tot va començar als 14 anys amb la meva professora de biologia, que em va despertar la vocació per ser metge. Després de tres anys d'estudi disciplinat al col·legi vaig aconseguir la plaça per estudiar Medicina i Cirurgia a la Universitat de Barcelona. Ja era a la sortida de l'excursió, quan de sobte, es va convertir en un pendent força empinat. Van ser anys de feina i d'estudi combinat, de gran creixement personal, però de renúncia a moltes de les bones experiències que es poden tenir en la primera joventut.

La fi de la primera etapa em va portar a una petita aventura com a metge de capçalera a la província de Girona, alhora que l'examen MIR m'esperava. Era conscient de la meva inexperiència i la prudència va acompanyar-me en tot moment. Aquesta etapa de primeres passes com a professional en el món de la medicina i d'estudi va anar acompanyada de la independència familiar. Amb molt d'esforç per la competència d'aquell moment, però amb la il·lusió de ser una metgessa "de veritat", vaig aconseguir per fi la meua plaça de resident d'Hematologia i Hemoteràpia a Can Ruti.

Arribava la tercera etapa, plena d'entrenament, per aprendre la especialitat, però per alhora col·laborar al màxim en el creixement d'un petit equip que a dalt de la muntanya estava ple d'il·lusió. Vam començar nous projectes i es van incorporar més companys, fins que el grup es va consolidar com a servei punter dins de l'hematologia catalana i espanyola. Un cop finalitzada la residència començava una quarta etapa no gens planera, donades les escasses opcions laborals del moment. Imagino que la tenacitat i, el saber el que realment volia, em van donar la força per resistir aquelles condicions adverses, fins que, primer el meu propi servei, i més tard l'Institut Català d'Oncologia van decidir comptar amb mi.

La cinquena etapa ha estat sens dubte la més interessant per a mi, amb una pendent considerable, però assumible després de tant entrenament previ. Un cop consolidat tot allò après en l'època de la residència, em vaig trobar davant de nous reptes i responsabilitats. Vaig començar a tirar endavant petits projectes i a fer-me un lloc en l'àmbit de l'hematologia dins i fora de l'hospital gràcies a la meua constància. Vaig començar a recollir fruits.

La tria del tema de la meua tesi va ser en certa manera casual, suposo era en el lloc adequat i en el moment adequat per a recollir una línia prèviament desenvolupada pel Dr. Josep-Maria Ribera primer i el Dr. José-Tomás Navarro posteriorment: els limfomes associats a la infecció pel virus de la síndrome de la immunodeficiència humana. Aquest cop l'esforç es centraria en els limfomes associats a aquesta infecció, però que es presenten quan la immunitat està més preservada. Poc a poc van anar eixint els resultats esperats, que ens mostraren com hem millorat en el tractament i pronòstic d'aquests malalts. Ha arribat l'última etapa d'aquesta travessa i és el moment d'explicar-ho.

Per tot això que he mencionat, agraeixo a la meua professora de Biologia, el haver-me despertat la vocació per a ser metge. Als meus pares, per haver-me donat una bona educació per poder arribar a la universitat; al meu pare per una banda, un savi metge de vocació innata,

el haver estat un referent per a mi gràcies al seu veure, escoltar i callar i a la seva commovedora serenitat davant de tota adversitat; i a la meua mare per altra banda, que ha estat en tot moment allà i que, en aquests últims tres anys, s'ha convertit en una de les meves millors amigues.

Agraïxo moltíssim al Dr. Josep-Maria Ribera tot el que m'ha ensenyat i el haver-me mostrat aquesta ruta en concret; la seva direcció i el seu prestigi han permès, sens dubte, que aquest treball tirés endavant i arribés fins aquí. Agraïxo també al Dr. Evarist Feliu i a la Dra. Fuensanta Millà el haver estat al meu costat en tot moment i a tots tres, per haver cregut en mi, per haver-me ensenyat a créixer en la meua vida professional i personal.

A més, vull agrair a tots els meus companys (adjunts, residents, becaris, infermeres, tècnics d'assajos clínics i de laboratori, estadístiques, senyores de la neteja, zeladors) i a aquelles persones de fora de l'Hospital relacionades amb la hematologia, que hagin sabut respectar-me, entendre'm i acompanyar-me en aquesta escalada, en ocasions de treball dur i trist, però en més ocasions plena d'il·lusió i alegria. No vull oblidar-me d'institucions com l'Institut Català d'Oncologia de Badalona, de l'Hospital Germans Trias i Pujol i de la seva fundació i al grup PETHEMA i Fundación PETHEMA, a qui he d'agrair el seu suport a protocols i assajos clínics de la present Tesi Doctoral.

Per últim, un agraïment infinit al meu Lluís, per haver estat amb mi en aquesta etapa final i per ajudar-me a fer el cim.

AYUDAS INSTITUCIONALES

1-Beca 36606/06 de la Fundación para la Investigación y la Prevención del SIDA en España (FIPSE)

2-Becas Presidenciales P-EF-2005 y PE-2008 de la Fundación Internacional José Carreras para la Lucha Contra la Leucemia

3-Becas RD03/0020 y RD06/0020/1056 de la Red Temática y de Investigación Cooperativa en Cáncer, Instituto Carlos III

4-Beca *José Carreras Leukämie-Stiftung e.V. Cooperation Project* DJCLS H 06/03 (GMALL-PETHEMA)

5-Beca 01 KI 0771 del *German Federal Ministry of Education and Research*

6-Grupo PETHEMA: Programa Español de Tratamiento en Hematología

7-Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras

ÍNDICE

ABREVIATURAS	11
I. INTRODUCCIÓN	15
II. LINFOMAS ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA	17
II.1 Introducción y epidemiología	17
II.2 Clasificación y anatomía patológica	19
II.3 Etiopatogenia	20
II.4 Clínica	21
II.5 Diagnóstico y estadificación	23
II.6 Pronóstico	25
II.7 Tratamiento	27
II.7.1 Quimioterapia	27
II.7.2 Profilaxis de la infiltración del sistema nervioso central	27
II.7.3 Tratamiento de soporte	28
II.7.4 Tratamiento antirretroviral de gran actividad asociado a la quimioterapia	29
II.8 Linfoma de Hodgkin asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	31
II.8.1 Epidemiología	31
II.8.2 Características anatomopatológicas	33
II.8.3 Clínica	34
II.8.4 Diagnóstico y estadificación	35
II.8.5 Pronóstico	35
II.8.6 Tratamiento	36
II.9 Linfoma/leucemia de Burkitt asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	40
II.9.1 Epidemiología	40
II.9.2 Características anatomopatológicas	41
II.9.3 Clínica	43
II.9.4 Diagnóstico y estadificación	44
II.9.5 Pronóstico	44
II.9.6 Tratamiento	44

II.9.6.1 Profilaxis/tratamiento de la infiltración del sistema nervioso central	48
II.9.6.2 Inmunoterapia	49
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	53
III.1 HIPÓTESIS	53
III.2 OBJETIVOS	53
III.2.1 Linfoma de Hodgkin clásico en estadio avanzado asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	53
III.2.2 Linfoma/leucemia de Burkitt asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	53
III.2.2.1. Estudio comparativo de protocolos específicos frente a CHOP	53
III.2.2.2 Estudio hispano-alemán (BURKIMAB y B-ALL/NHL2002)	53
IV. MATERIAL Y MÉTODO	55
IV.1 Cohortes de pacientes y criterios de inclusión	55
IV.1.1 Linfoma de Hodgkin clásico en estadio avanzado asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	55
IV.1.2 Linfoma/leucemia de Burkitt asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	55
IV.1.2.1. Estudio comparativo de protocolos específicos frente a CHOP	55
IV.1.2.2 Estudio hispano-alemán (BURKIMAB y B-ALL/NHL2002)	55
IV.2 Características clínicas de los pacientes	56
IV.3 Diagnóstico	56
IV.4 Tratamiento antirretroviral de gran actividad	57
IV.5 Tratamiento con quimioterapia	57
IV.5.1 Linfoma de Hodgkin clásico en estadio avanzado asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	57
IV.5.2 Linfoma/leucemia de Burkitt asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	57
IV.6 Tratamiento de soporte	60

IV.7 Criterios de respuesta	60
IV.8 Metodología estadística	61
V. RESULTADOS	63
V.1 Linfoma de Hodgkin clásico en estadio avanzado asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	63
V.1.1 Características de los pacientes	63
V.1.2. Respuesta al tratamiento y supervivencia	65
V.1.3 Factores pronósticos	68
V.2 Linfoma/leucemia de Burkitt asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	73
V.2.1 Estudio comparativo de protocolos específicos frente a CHOP	73
V.2.1.1 Características de los pacientes	73
V.2.1.2. Respuesta al tratamiento y supervivencia	75
V.2.2. Estudio hispano-alemán (BURKIMAB y B-ALL/NHL2002)	79
V.2.2.1 Características de los pacientes	79
V.2.2.2 Respuesta al tratamiento y supervivencia	81
V.2.2.3 Toxicidad relacionada con el tratamiento	83
V.2.2.4 Factores pronósticos	84
VI. DISCUSIÓN	91
VI.1 Linfoma de Hodgkin clásico en estadio avanzado asociado a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana	91
VI.1.1 Resultados del tratamiento con adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina	91
VI.1.2 Factores pronósticos	93
VI.2 Linfoma/leucemia de Burkitt asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	96
VI.2.1 Estudio comparativo de protocolos específicos frente a CHOP	97
VI.2.2. Estudio hispano-alemán (BURKIMAB y B-ALL/NHL2002)	98
VI.2.2.1 Resultados del tratamiento	98
VI.2.2.2 Factores pronósticos	99

VII. CONCLUSIONES	101
VII.1 Linfoma de Hodgkin clásico en estadio avanzado asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	101
VII.2 Linfoma/leucemia de Burkitt asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	101
VIII. CONSIDERACIONES FINALES Y LÍNEAS ACTUALES DE INVESTIGACIÓN	103
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	105
X. ANEXO: TRABAJOS PUBLICADOS/PENDIENTES DE PUBLICACIÓN	127
X.1 Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma	
X.2 Limited prognostic value of the International Prognostic Score in advanced stage human immunodeficiency virus infection-related Hodgkin lymphoma treated with the doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine regimen	
X.3 Comparison of CHOP treatment with specific short-intensive chemotherapy in AIDS-related Burkitt's lymphoma or leukaemia	
X.4 Dose-intensive chemotherapy including rituximab is highly effective in HIV-infected patients with Burkitt's lymphoma or leukemia: parallel cohort study of 81 patients	

ABREVIATURAS

ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina

BEACOPP: bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbacina, prednisona

BMO: biopsia de médula ósea

CALGB 9251: ciclofosfamida, ifosfamida, metotrexato, vincristina, citarabina, etopósido, doxorubicina, dexametasona, prednisona, 12 dosis de tratamiento intratecal triple con metotrexato, citarabina e hidrocortisona, irradiación craneal

CDE: pauta infusional de ciclofosfamida, adriamicina y etopósido

CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona

CM: celularidad mixta

CMF: citometría de flujo

CMV: citomegalovirus

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

CV: carga viral

DL: depleción linfocitaria

EBV: epirubicina, bleomicina y vinblastina

EBVP: epirubicina, bleomicina, vinblastina y prednisona

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

EN: esclerosis nodular

EP: enfermedad progresiva

EPOCH: etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina

FAB: *French-American-British Co-operative Leukaemia Group*

FDG: fluorodesoxiglucosa

G-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas

GELCAB: Grup d'Estudi dels Limfomes de Catalunya i Balears

GESIDA: Grupo de Estudio del SIDA

GICAT: *Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors*

GMALL: *German Multicenter Study Group for the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia*

Hyper-CVAD: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona

Ig: inmunoglobulina

IL: interleucina

IC: intervalo de confianza

i.v.: intravenosa

IO: infección oportunista

IP: inhibidores de proteasa

IPI: Índice Pronóstico Internacional
IPIae: Índice Pronóstico Internacional ajustado para la edad
IPS: *International Prognostic Score*
IRF-4: *Multiple myeloma-1 Interferon Regulatory Factor-4*
ITIAN: inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósido
ITINN: inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósido
LB: linfoma/leucemia de Burkitt
LBDCG: linfoma B difuso de célula grande
LCR: líquido cefalorraquídeo
LDH: lactato deshidrogenasa
LH: linfoma de Hodgkin
LNH: linfoma no hodgkiniano
LPB: linfoma plasmablastico
LPC: linfoma primario de cavidades
LPSNC: linfoma primario del sistema nervioso central
LTB: linfoma de tipo Burkitt
M-BACOD: metotrexato, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona
McMaster: ciclofosfamida, etopósido, vincristina, bleomicina, metotrexato, doxorubicina y profilaxis intratecal con metotrexato
OMS: Organización Mundial de la Salud
OR: *Odds-ratio*
PETHEMA: Programa Español de Tratamiento en Hematología
PLM-1: proteína latente de membrana-1
QT: quimioterapia
RC: remisión completa
R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona
RCP: reacción en cadena de la polimerasa
R-EPOCH: rituximab, etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina
RP: remisión parcial
RS: Reed-Sternberg
SG: supervivencia global
SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIR: *Standardized Incidence Ratios*
SK: sarcoma de Kaposi
SLE: supervivencia libre de enfermedad
SLEV: supervivencia libre de evento
SLP: supervivencia libre de progresión
SLT: síndrome de lisis tumoral
SNC: sistema nervioso central

SPSS: *Statistical Package for Social Sciences*

Standford V: doxorubicina, vinblastina, mecloretamina, etopósido, vincristina, bleomicina y prednisona

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad

TC: tomografía computarizada

TEP: tomografía por emisión de positrones

TFT: tiempo hasta fracaso de tratamiento

TIT: tratamiento intratecal

VEB: virus de Epstein-Barr

VEBEP: epirubicina, bleomicina, vinorelbina, ciclofosfamida y prednisona

VHB: virus de la hepatitis B

VHH-8: virus herpes humano tipo 8

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

I. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) comporta un riesgo elevado de sufrir tumores malignos. El linfoma de Hodgkin (LH) y el linfoma/leucemia de Burkitt (LB) son dos de los tumores más frecuentes, siendo el LB una neoplasia definitoria del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Con la introducción del tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA) se ha asistido a la reducción significativa de la incidencia de infecciones oportunistas (IO), de sarcoma de Kaposi (SK) y de algunos tipos de linfomas, especialmente del linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) y del linfoma no hodgkiniano (LNH) B agresivo, mientras que ello no se ha demostrado de forma consistente ni en el LB ni en el LH. El LB y el LH se presentan en pacientes con un estado inmunológico menos deteriorado que en otros tipos de linfoma asociados a la infección por el VIH y, de hecho, la incidencia del LB y el LH podría haber aumentado con la introducción del TARGA, debido a una mejoría en el estado inmunológico de los enfermos.

Los pacientes con infección por el VIH y linfoma se han tratado tradicionalmente con pautas de quimioterapia (QT) no intensiva, principalmente debido a su estado inmunológico deteriorado, al riesgo de IO y muertes durante el tratamiento, lo cual les ha comportado un peor pronóstico. Desde 1996, el TARGA se asocia concomitantemente a la QT en el tratamiento de las neoplasias asociadas a la infección por el VIH. En los últimos años se ha asistido a una mejoría en la supervivencia de los linfomas asociados a esta infección y ello podría ser explicado por varias razones: primero, el TARGA aumenta la cifra de linfocitos CD4 y, concomitantemente, reduce el riesgo de IO; segundo, la mejoría del estado inmunológico podría prevenir la recaída del linfoma; y tercero, la mejoría en el tratamiento de soporte, como el uso de factores estimulantes de colonias (G-CSF), ha sido útil para prevenir toxicidad y evitar un retraso o reducción de la dosis de la QT.

La presente Tesis Doctoral incluye estudios centrados en los resultados del tratamiento y pronóstico de los linfomas asociados a la infección por el VIH en un estado inmunológico menos deteriorado, como el LH y LB.

II. LINFOMAS ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

II.1 INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores malignos constituyen una de las complicaciones más importantes de la infección por el VIH. Los LNH sistémicos agresivos, como el LB y el LPSNC son enfermedades definitorias de SIDA desde 1985 (CDC, 1985). En 1987 se incluyeron como enfermedades definitorias de SIDA los LNH de grado intermedio de malignidad, según los criterios de la *Working Formulation* vigentes en aquella época (CDC, 1987). El LH no ha sido incluido en esta categoría pese a que su incidencia entre personas infectadas por el VIH es 11 veces superior a la observada en la población general. Antes de la introducción del TARGA los LNH constituían el 3%-5% de las enfermedades definitorias de SIDA y eran la causa del 12%-16% de las muertes en estos pacientes; en esa época, el riesgo de desarrollar un LNH sistémico o un LPSNC en pacientes con infección por el VIH era de 60 a 150 veces superior al de las personas seronegativas y más de la mitad de casos de LNH se presentaban en pacientes con SIDA previo (Cote et al, 1997).

La introducción del TARGA en 1996 cambió radicalmente la historia natural de la infección por el VIH y disminuyó de forma drástica la incidencia de tumores como el LPSNC y el SK. La influencia del TARGA sobre la incidencia de LNH sistémicos ha tardado más tiempo en detectarse. Durante los primeros años del TARGA no se observó una disminución de la incidencia de estos tumores, pero estudios posteriores llevados a cabo en diferentes cohortes como la *International Collaboration on HIV and Cancer* y la EuroSIDA han documentado una disminución en la incidencia de LNH sistémicos tras la introducción de TARGA (Kirk et al, 2001; Engels et al, 2008); pero los estudios de cohortes antes mencionados dividían el período de estudio en 2 partes (pre-TARGA y TARGA), en vez de medir la incidencia de LNH en pacientes con y sin TARGA. En un posterior estudio en el seno de la *French Hospital Database on HIV* se observó que la incidencia de LNH sistémico disminuyó desde 86 x 10.000 personas-año durante la era pre-TARGA (1993-1994) hasta 42,9 x 10.000 personas-año durante la era del TARGA (1997-1998) pero el riesgo de sufrir LNH sistémicos no cambió entre los 2 períodos para los pacientes situados en estratos similares de linfocitos CD4. Sin embargo, la proporción de pacientes con cifra de linfocitos CD4 baja (<200 células/ μ L) disminuyó desde el 49,5% al 24,5%. Este trabajo indica que el factor que ha determinado la disminución de la incidencia de LNH sistémicos ha sido, en última instancia, la mejoría de la inmunidad lograda por el TARGA (Besson et al, 2001). En un trabajo llevado a cabo en el seno de la *Swiss Cohort* se comunicó que la incidencia de LNH se redujo de 13,6 x 1.000 pacientes-año en 1993-1995 a 1,8 x 1.000 pacientes-año en 2002-2006. Es de destacar que, a pesar del adecuado control de la infección por el VIH, se ha observado en los últimos años un incremento en el número de casos de neoplasias no definitorias de SIDA, entre las que se incluye el LH (Aboulafia et al, 2004; Patel et al, 2008).

La mayoría de los LNH asociados a VIH son de estirpe B y de alto grado de malignidad. Aproximadamente el 70% de ellos son linfomas B-difusos de célula grande (LBDCG) en alguna de sus variedades y el 20%-30% corresponden a LB o de tipo Burkitt (LTB) (Levine et al, 2000a; Miralles et al, 2007). Por otra parte, cabe citar el linfoma primario de cavidades (LPC) que se caracteriza por afectar fundamentalmente a serosas y respeta en general a los ganglios linfáticos. Representa <5% de los LNH asociados a la infección por el VIH. Los pacientes con SK (asociado al virus herpes humano tipo 8 -VHH-8-) tienen más incidencia de LPC.

Otro tipo de linfoma que se presenta en pacientes inmunodeprimidos, particularmente en aquellos con infección por el VIH, es el linfoma plasmablastico (LPB), (Chang et al, 2009). Esta variedad, supone alrededor del 2,6% de todos los LNH relacionados con el VIH (Castillo et al, 2008). El LPSNC es un tumor limitado al eje craneoespinal sin afección sistémica. Su incidencia aumentó considerablemente con la epidemia del SIDA y llega a afectar al 2%-6% de los pacientes en series clínicas y hasta el 10% en series de autopsia. Desde la introducción del TARGA este tumor ha experimentado un descenso drástico, hasta el punto de que no se han observado casos en pacientes con buen control de la infección por el VIH (Diamond et al, 2006). Otros procesos linfoproliferativos como los LNH B de bajo grado de malignidad, los linfomas del tejido linfoide asociado a mucosas (especialmente los de localización digestiva), leucemia linfática crónica, linfomas T y otros, no tienen una incidencia mayor en los pacientes con infección por el VIH que en el resto de la población (Castillo et al, 2011).

La cifra de linfocitos CD4 y la carga viral (CV) del VIH son factores importantes para el desarrollo y evolución de los linfomas. En general, existe una relación entre la aparición de las distintas variedades de LNH y el grado de inmunodepresión. En este sentido, la cifra de linfocitos CD4 en pacientes con LPSNC suele ser inferior a 50/ μ L, en pacientes con LBDCG suele encontrarse entre 100 y 200/ μ L y en pacientes con LB suele ser superior a 200/ μ L (Miralles et al, 2007). Es importante destacar que, alrededor del 75% de los LNH sistémicos se desarrollan en personas con infección por el VIH mal controlada. En la era del TARGA, el riesgo de padecer un LNH es mayor en aquellos pacientes con un nadir de linfocitos CD4 bajo y en aquellos sin un adecuado control virológico del VIH (Patel et al, 2008; Engels et al, 2010).

Los linfomas asociados a infección por el VIH son más frecuentes en varones, con edad de máxima aparición alrededor de los 40 años. El modo de adquisición del VIH no parece influir en la incidencia de estos tumores. Se están estudiando otros factores que pudieran influir en la aparición y evolución de linfomas. Aquellos pacientes con infección por el VIH que son homocigotos para una delección de un segmento de 32 pares de bases en el gen CCR5 (CCR5- Δ 32) tienen un curso clínico más favorable desde el punto de vista de la infección por el VIH y desarrollan linfomas con menos frecuencia que los pacientes sin esta alteración genética. Esta protección, sin embargo, no parece poder aplicarse a otras neoplasias relacionadas con el SIDA. La delección CCR5- Δ 32 se asocia con una disminución en la respuesta mitógena a RANTES (*Regulated Upon Activation Normal T-cell expressed and secreted*) y, se ha especulado que ello podría traducirse en un menor riesgo de transformación maligna (Dean et al, 1999]. Otras

mutaciones genéticas pueden influir negativamente en el desarrollo de linfomas relacionados con el SIDA. Un grupo ha demostrado que un polimorfismo en el gen que codifica para el receptor de la quimocina CXCR-4 se asoció con un riesgo 2 a 4 veces mayor de desarrollar linfomas asociados al VIH (Rabkin et al, 1999]. En la población no infectada por el VIH, existe un elevado riesgo de sufrir ciertos trastornos linfoproliferativos en personas con antecedentes de enfermedades linfoproliferativas en familiares de primer grado. Este mayor riesgo no se ha demostrado en personas con infección por el VIH, pero cabe pensar que pueda ser igual (Wang et al, 2007). En los pacientes con infección por el VIH también se han descrito síndromes linfoproliferativos de malignidad incierta, como la enfermedad de Castleman multicéntrica (Hoffmann et al, 2011).

II.2 CLASIFICACIÓN Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La infección por el VIH predispone al desarrollo de procesos linfoproliferativos que incluyen linfadenopatías benignas y un amplio espectro clínico-patológico de linfomas. Los LNH asociados a la infección por VIH son mayoritariamente de tipo B agresivos (Carbone et al 2005; Swerdlow et al, 2008). Más del 90% de los linfomas asociados al SIDA son de alto grado de malignidad, fundamentalmente LBDCG (70%) tipo centroblástico o inmunoblástico, con diferenciación plasmocitoide o sin ella, y LB o LTB (20%-30%) (Levine et al, 2000a; Miralles et al, 2007). En los últimos años se han descrito el LPC y el LPB, que son entidades diferentes del LBDCG y que tienen características inmunofenotípicas y clínicas específicas.

El LBDCG tiene morfología centroblástica o inmunoblástica, a menudo con diferenciación plasmocitoide. El diagnóstico se basa en la histología y en el estudio inmunohistoquímico. Expresa marcadores pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a), y puede expresar inmunoglobulinas (Ig) citoplasmáticas. Puede resultar conveniente investigar la expresión de *Bcl2*/CD10 (linfomas foliculares transformados) y de *Bcl6* (cuya expresión nuclear se detecta en la mayoría de los casos). También es necesario estudiar el marcador de proliferación celular Ki-67 (positivo en >40%) y la proteína p53 (presente solo en una minoría de casos) por su relación con el pronóstico y la resistencia al tratamiento, respectivamente. El virus de Epstein-Barr (VEB) está presente en cerca del 50%-60% de los casos.

El LPC tiene predilección por las cavidades pleurales, pericárdica y peritoneal. No suele producir masas tumorales, crecimiento ganglionar ni tiende a la diseminación sistémica. Tiene una morfología peculiar, intermedio entre el LNH inmunoblástico y el LNH anaplásico y está constituido por linfocitos B monoclonales que contienen material genético del VHH-8 y, en algunos casos, del VEB. Las células del LPC suelen expresar el CD45 (antígeno leucocitario común) pero son negativas para marcadores pan-B (CD19, CD20, CD79a). Habitualmente suelen presentar marcadores de activación de células plasmáticas (CD30, CD38, CD138) (Nador et al, 1996).

El LPB supone cerca del 3% de los LNH asociados a la infección por el VIH. Fue originalmente descrito como de presentación casi exclusiva oral. Estos linfomas tienen morfología inmunoblástica y reordenamiento monoclonal de las cadenas pesadas de Ig pero con ausencia o débil expresión de CD45 y CD20 y constante expresión de marcadores de células plasmáticas CD38, CD138 o VS38 (Delecluse et al, 1997). En la mayoría de los casos existe infección latente por el VEB y se asociaban a infección por el VIH. La mayoría de los LPSNC son inmunoblásticos y el VEB está presente en casi el 100% de los casos.

II.3 ETIOPATOGENIA

El VIH no tiene un papel directo en la transformación de las células B y no se han encontrado secuencias del VIH en las células linfomatosas. Pese a que carece de efecto oncogénico directo, el VIH contribuye a la linfomagénesis por medio de varios mecanismos como son el deterioro progresivo de la inmunidad mediada por células y la desregulación de citocinas (incremento de producción de interleucina-IL-6 e IL-10) (Biancotto et al, 2007), la estimulación y proliferación continua de linfocitos B, con un mayor riesgo de acumulación de lesiones genéticas dentro de los clones proliferantes. Además, la proteína Tat del VIH puede alterar la regulación de oncogenes supresores, o aumentar la actividad angiogénica (De Falco et al, 2003). Por último, la infección por virus distintos del VIH puede jugar un papel clave en la génesis de estos linfomas (Carbone et al, 2002). La inmunidad celular es el factor clave para el reconocimiento y eliminación de antígenos virales que se expresan de forma latente en células pre-neoplásicas o neoplásicas. El VIH contribuye, con el VHH-8, al desarrollo de SK y al desarrollo del LPC. Existen muchas pruebas de que el VEB está implicado directamente en la linfomagénesis. Muchas personas tienen infección latente por este virus, que tiene su reservorio en linfocitos B. La inmunodepresión producida por el VIH contribuye al desarrollo y la inmortalización de estos clones patológicos que son susceptibles de transformaciones genéticas teniendo como resultado una linfoproliferación monoclonal que contiene el VEB. Este virus está uniformemente presente en el LPSNC y en muchos LNH y en la mayoría de las muestras histológicas de pacientes VIH positivos con LH (Hamilton-Dutoit et al, 1989). Otros factores que pueden tener un papel importante en el desarrollo de LNH son la duración de la inmunodepresión, el tiempo desde la seroconversión y el grado de estimulación crónica de las células B.

El modelo de linfomagénesis en los pacientes con infección por el VIH podría ser como sigue: La infección por el VIH provoca la producción de factores de crecimiento y citocinas pro-inflamatorias (TNF- α , interleucina-1 β , IL-10) y, a su vez, los linfocitos CD4+ Th2, macrófagos, células dendríticas y linfocitos B transformados por acción de algunos virus (VEB, VHH-8, y otros) producen citocinas para la proliferación y diferenciación de los linfocitos B (IL-4, IL-6, IL-10). Los linfocitos B producen sustancias clave para la regulación de la proliferación y

diferenciación de los linfocitos B del centro germinal. Por su parte la IL-6 también incrementa la resistencia de los linfocitos infectados por el VEB frente a los linfocitos TCD8, a la vez que la proteína latente de membrana-1 (PLM-1) del VEB induce la secreción de IL-6. Todo lo expuesto anteriormente llevaría a la proliferación y diferenciación mantenida de los linfocitos B. Esta proliferación mantenida tiene como consecuencia la existencia de múltiples reordenamientos que determinan inestabilidad genética, lo que daría lugar a la emergencia de clones neoplásicos. Según la localización anatómica y el tipo de reordenamiento alterado se originarían las distintas variedades clínico-patológicas de LNH. Así, en el LB de los pacientes con infección por el VIH, el hecho fundamental podría ser el reordenamiento genético del *C-MYC*. Su alteración permite que la célula transformada evada la vigilancia inmune. Otros eventos implicados en estos linfomas son la infección por VEB y las mutaciones P53. En el LBDCG los principales cambios genéticos son el reordenamiento *BCL-6* y mas raramente el *C-MYC*; mientras que en el LPC la acción fundamental sería debida a la infección por el VHH-8, posiblemente asociado a la infección por el VEB.

II.4 CLÍNICA

Los LNH sistémicos se presentan con más frecuencia en varones, con una mediana de linfocitos T CD4 en general inferior a 200/ μ L, aunque el LB suele aparecer en personas con cifras de linfocitos CD4 superiores a 200/ μ L. En dos tercios de los casos, la aparición del LNH determina el diagnóstico de SIDA. Suele diagnosticarse en pacientes con mal control inmuno-virológico del VIH. No obstante, en una cohorte francesa en la que se incluyeron 388 pacientes con diagnóstico de LNH, un tercio de los pacientes recibían TARGA y la CV del VIH era inferior a 500 copias/mL en el momento del diagnóstico. Estos linfomas se presentaron principalmente en los 18 primeros meses de tratamiento post-TARGA y sus manifestaciones clínicas no difirieron de las habituales (Gerard et al, 2009). La presentación clínica es similar para todos los tipos de LNH, aunque algunas variedades histológicas tienen manifestaciones clínicas propias. El cuadro clínico de fiebre, sudación, astenia, anorexia y pérdida de peso es poco específico, pero puede ser el primer indicio clínico de LNH. La presencia de adenopatías palpables incrementa el grado de sospecha. Es frecuente la presencia de estadios avanzados de la clasificación de Ann Arbor (60%-70%), signos B (60%-70%) y afección extraganglionar (40%-50%). En cerca de un tercio de los casos de LNH hay afección de la médula ósea en el momento del diagnóstico.

La infiltración del sistema nervioso central (SNC) no es rara, tanto en el momento del diagnóstico, como durante la evolución posterior (Rubio et al, 1995; Desai et al, 1999; Miralles et al, 2007). Conviene distinguir el LPSNC de la infiltración secundaria del SNC en el momento del diagnóstico o en fases más evolucionadas de los LNH sistémicos. La infiltración leptomeníngea es la forma predominante en los estadios iniciales y puede cursar de manera asintomática o mostrar signos de hipertensión intracraneal, meningismo o, más

frecuentemente, afección de pares craneales. Antes del TARGA un tercio de los pacientes con LNH sistémico tenían infiltración del SNC. En la era del TARGA la frecuencia de infiltración meníngea en el momento del diagnóstico de LNH varía entre el 3% y el 5%, similar a la observada en pacientes inmunocompetentes (Navarro et al, 2008; Miralles et al, 2010). El diagnóstico de invasión meníngea se basa en la clínica, las técnicas de imagen y el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR). La afección del parénquima cerebral en forma de masas es más frecuente en el contexto de un linfoma progresivo y resistente al tratamiento. La infiltración leptomeníngea se da con mayor frecuencia en el LNH de alto grado, especialmente en el LB y en aquellos linfomas con afección del área otorrinolaringológica, paraespinal o de la médula ósea.

La afección del aparato digestivo puede ocurrir en un tercio de los casos y puede dar lugar a dolor, náuseas, vómitos, trastorno del ritmo intestinal y síndrome de malabsorción, entre otros. No es rara la afección oro-facial y anal. Cuando existe afección del hígado y vía biliar, el dolor y la ictericia son los síntomas predominantes. Son más raras las localizaciones cutánea, pulmonar, de glándulas suprarrenales y de otros territorios. Es relativamente común la presentación clínica como fiebre de origen desconocido, lo que obliga a incluir a los linfomas en el diagnóstico diferencial de este síndrome junto con infecciones diseminadas (tuberculosis, micobacteriosis atípica y leishmaniasis visceral). El estudio histopatológico y microbiológico de la biopsia de la médula ósea (BMO) es de gran ayuda diagnóstica en estos casos (Miralles et al, 1995).

Algunos linfomas como el LPC tienen manifestaciones clínicas particulares. Se caracterizan por afectar a cavidades serosas, en general sin presencia de masas tumorales, adenopatías ni diseminación sistémica. Se presenta casi exclusivamente en varones homosexuales (Nador et al, 1996). El LPB fue originalmente descrito como de presentación casi exclusiva oral (Przybylski et al, 1996). En un estudio que incluyó 122 pacientes infectados por el VIH con LPB, había predominio de varones, con una mediana de edad de 38 años y una mediana de linfocitos CD4 al diagnóstico de 178/ μ L. La localización oral del linfoma se dio en el 58% de los casos y la gastrointestinal, ganglios linfáticos y otras localizaciones extra-ganglionares en el resto. El 50% de los pacientes se diagnosticaron en estadio I y el 48% en estadio IV. La información disponible sugiere que el LPB es más agresivo en su comportamiento que los LBDCG. Podría no tratarse de un único linfoma y existir variedades dentro del mismo que conferirían distinto comportamiento clínico.

Existen situaciones clínicas de urgencia que requieren un reconocimiento y actuación rápidos. Se trata de la hiperuricemia y el síndrome de lisis tumoral (SLT), la compresión medular, el taponamiento cardíaco, la meningitis linfomatosa o las masas linfomatosas en el SNC.

II.5 DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

El diagnóstico inicial de los LNH requiere biopsia de tejido y confirmación histológica. En caso de no existir adenopatías accesibles se deben biopsiar otras localizaciones extra-ganglionares, en función de su accesibilidad. La punción aspiración con aguja fina produce a menudo un material demasiado escaso para que el patólogo pueda interpretar citología e histología, así como aplicar todas las técnicas necesarias de tipo inmunológico o genético-molecular, que le permitan dar un diagnóstico bien sustentado (Hehn et al, 2004). El inmunofenotipo de las células linfomatosas se puede determinar por citometría de flujo (CMF) o por inmunohistoquímica y tiene un papel crucial en el diagnóstico y clasificación de la mayor parte de los linfomas. La expresión de los antígenos linfocitarios de superficie permite una primera diferenciación de las células B y T. El análisis de los genes de las Ig o del receptor de células T mediante reacción en cadena de la polimerasa (RCP) permitirá detectar la clonalidad de poblaciones de células linfoides B o T (Van Krieken et al, 2007). Las anomalías cromosómicas pueden detectarse con el estudio citogenético convencional, técnicas de hibridación *in situ* con fluorescencia o técnicas basadas en RCP. Actualmente, el uso de estas técnicas es complementario.

Además de la anamnesis y de la exploración física, se necesitan una serie de pruebas como las pruebas de laboratorio, que consisten en exámenes analíticos básicos (hemograma, bioquímica general, serologías de virus hepatotropos y lactato deshidrogenasa-LDH- entre otras), la BMO y el análisis del LCR obtenido mediante punción lumbar. Cuando existe infiltración meníngea por el linfoma, la alteración licuoral más frecuente es la hiperproteorraquia, pero puede observarse pleocitosis e hipogluorraquia. La técnica estándar diagnóstica es el examen citológico del citocentrifugado del LCR, con una sensibilidad que varía entre el 50% y el 85%. El examen citológico del LCR suele dar entre un 10% y un 15% de falsos negativos. Una técnica diagnóstica más sensible que la citología convencional es la CMF. En un estudio multicéntrico español en el que se evaluó la rentabilidad diagnóstica de esta última técnica, se observó infiltración meníngea por LNH en el 22% de los casos por CMF, mientras que sólo en el 6% se observó infiltración por citología. Hay que señalar, además, que la detección de celularidad clonal por CMF permite diagnosticar meningosis linfomatosa en ausencia de pleocitosis en LCR (Quijano et al, 2009). Aunque la CMF no pueda considerarse todavía la técnica diagnóstica de referencia, presenta mayor sensibilidad y especificidad que la citología convencional para la detección de células neoplásicas de LNH en LCR, especialmente cuando éstas están presentes en pequeñas cantidades (menos de 1 célula/ μ L o menos del 20% de las células tumorales), por lo que sería aconsejable su utilización junto con la citología siempre que sea posible.

Las técnicas de imagen deben incluir la tomografía computarizada (TC) de cuello, tórax, abdomen y pelvis para buscar adenopatías y masas extra-ganglionares. Una exploración

importante en la estadificación de los linfomas es la tomografía de emisión de positrones (TEP) que utiliza el isótopo 18 fluorodesoxiglucosa (FDG). La TEP fue introducida como método de imagen en los linfomas en los años 1990. Se ha demostrado que es una herramienta útil como estadificación inicial precisa (Cheson et al, 2007; Juweid et al, 2007) ya que la actividad de la FDG puede correlacionarse con la actividad del linfoma en pacientes con infección por el VIH (Just et al, 2008; Goshen et al, 2008). La TEP/TC integrada permite una localización anatómica más exacta (Hernández-Maraver et al, 2006; Kwee et al, 2008). La avidéz por la FDG varía con el tipo histológico y, en este sentido, esta prueba es especialmente útil en el LBDCG y el LH (Karam et al, 2006). La TEP es útil para detectar localizaciones ganglionares y extra-ganglionares (Isasi et al, 2005), siendo más cuestionada su utilidad en el caso de la afección de la médula ósea (Carr et al, 1998; Elstrom et al, 2003). Aunque la estadificación inicial puede no alterar el plan de tratamiento, la información adicional que proporciona la TEP puede evidenciar posibles afecciones de localización crítica y ayudar a prever y evitar posibles complicaciones futuras. Se recomienda realizar un estudio basal ya que la interpretación precoz de la TEP se basa en una comparación de la actividad en todos los lugares afectados antes y después de la QT. Pero la TEP en el contexto de la infección por el VIH plantea algunos problemas en presencia de una inmunodeficiencia asociada a este virus, ya que predispone a la aparición de otras infecciones (Barrington et al, 2003; Sathekge et al, 2009), en situaciones de mal control virológico, con gran número de copias del VIH y en el caso de la linfadenopatía asociada a este virus. En este último caso la concordancia de las imágenes de la TC y TEP así como el índice elevado de captación de la FDG apuntarían al diagnóstico de linfoma (Goshen et al, 2008). La interpretación de la imagen de la TEP requiere una lectura cuidadosa y una correlación clínica pertinente para evitar diagnosticar una neoplasia en lugar de una enfermedad benigna, como la observación de un foco hipermetabólico en el pulmón o esófago, lugares de afección común por el VIH y/o infecciones relacionadas con el tratamiento. La captación ganglionar de la FDG también se puede observar en linfomas, infecciones (por ejemplo *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*, y virus herpes simple, entre otros) y neoplasias asociadas al SIDA como el SK. Además, la estimulación de la médula ósea tras tratamiento con G-CSF aumenta la captación de PDG en la médula ósea. La TEP/TC también está indicada para verificar la situación del LNH post-tratamiento (Juweid et al, 2007). Aunque no hay mucha experiencia en el uso de la TEP en linfomas asociados a la infección por el VIH, no existen *a priori* razones para no emplear esta técnica en este grupo de población. En un estudio realizado en 13 pacientes con LB infectados por el VIH se demostró la utilidad de la realización de una TEP, tanto en el estadiaje, en la monitorización de la respuesta precoz y en la predicción del pronóstico (Just et al, 2008). Ocasionalmente pueden ser necesarias otras técnicas de imagen, como la ecografía y la resonancia magnética.

En relación con el VIH es necesario disponer de la determinación de linfocitos CD4 y de la CV cuando se diagnostica el linfoma, y a lo largo de la evolución. La CV del VIH es un parámetro estable en presencia del TARGA y que no se modifica con la administración de la QT. Sin

embargo, la QT provoca un descenso de la cifra de linfocitos CD4, por lo que habrá que valorar la necesidad de profilaxis y la posible aparición de enfermedades oportunistas.

La coinfección con virus hepatotropos, como el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C, es frecuente en las personas con infección por el VIH, ya que estos tres virus comparten formas de transmisión. Además, la co-infección con el VHB condicionará el tipo de TARGA a administrar. La reactivación del VHB durante la QT (especialmente si incluye rituximab [R]) puede comportar una mortalidad alta (Lalazar et al, 2007; Aksoy et al, 2007). Son necesarias la serología para *Toxoplasma gondii*, y, en nuestro medio, es muy recomendable la realización de una prueba de tuberculina, así como recoger en la historia clínica datos previos, si existieran, de tuberculosis o contactos.

Con la información obtenida se puede establecer el diagnóstico de extensión o estadio de la enfermedad en cada paciente según el sistema de Ann-Arbor (Carbone et al, 1971).

II.6 PRONÓSTICO

Antes de la era del TARGA, los pacientes infectados por el VIH con LNH sistémico que recibían QT estándar lograban la remisión completa (RC) en el 50% de los casos y la mediana de supervivencia era de 5 a 7 meses. Estos malos resultados se debían a factores dependientes del tumor y a factores dependientes del enfermo. Entre los primeros destaca la gran masa tumoral que suelen tener estos pacientes, aunque también hay que contar con la posibilidad de que los LBDCG asociados al VIH tengan peculiaridades moleculares que confieran un peor pronóstico. Entre los factores dependientes del enfermo deben considerarse la propia infección por el VIH (de curso letal antes del TARGA), el empeoramiento inmunitario inducido por la QT y la deficiente hemopoyesis. Para soslayar el problema de la baja reserva medular se propusieron pautas con reducción de dosis de citostáticos, con las que se obtuvo menos morbilidad y mortalidad por infecciones a costa de una peor respuesta a la QT, lo que no redundó en cambios significativos en la supervivencia global (SG) ni en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) (Levine et al, 1991; Tirelli et al, 1992; Kaplan et al, 1997). Dado que la causa de muerte solía ser la progresión del linfoma, en los pacientes con buena situación inmunológica se propusieron pautas de QT intensiva para los enfermos con factores menos desfavorables (Gisselbrecht et al, 1993; Sparano et al, 1994). Con la QT intensiva se lograron mejores resultados del tratamiento del linfoma, pero no mejoró el pronóstico en cuanto a la SG, probablemente por el mal control de la infección por el VIH.

En la era del TARGA se han identificado cuatro factores pronósticos. El primero es el efecto del TARGA: el adecuado control de la infección por el VIH con el TARGA ha influenciado muy favorablemente el pronóstico de los linfomas asociados al VIH, con mejoría significativa, tanto de la tasa de RC como de la SG (Evison et al, 1999; Vaccher et al, 2001; Navarro et al, 2001; Hoffmann et al, 2003; Spina et al, 2005b). La mejoría del estado general de los enfermos, así como su mejor control virológico e inmunológico han permitido utilizar la QT a dosis plenas, lo

que ha tenido gran influencia sobre la supervivencia de los pacientes. El segundo factor pronóstico identificado es la cifra de linfocitos CD4, ya que una cifra inferior a 100/ μ L se relacionaba con disminución de la supervivencia en la era pre-TARGA. En la era del TARGA es más importante el grado de respuesta al tratamiento antirretroviral y el control virológico. Es necesario monitorizar la cifra de linfocitos CD4 e indicar las profilaxis correspondientes, más aún cuando es conocido el descenso en el recuento de linfocitos CD4 que se produce con la QT, así como su reversibilidad. Con todo, en la era del TARGA, la cifra de linfocitos CD4 tiene todavía un valor pronóstico independiente en diversos estudios. Factores dependientes del propio linfoma, como el Índice Pronóstico Internacional (IPI), constituyen el tercer factor pronóstico en pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH (IPI, 1993; Navarro et al, 1998; Bower et al, 2005). En un estudio reciente del Grupo Español de Estudio del SIDA (GESIDA) y del grupo Programa Español para el Tratamiento en Hematología (PETHEMA) que analizó la evolución de los LNH en la era del TARGA, se comprobó que la posibilidad de obtener la RC con QT se relacionaba de manera independiente con el subtipo histológico (peor para LB y linfomas T) y con el IPI. La SG se asoció de manera independiente con la RC, con el valor del IPI y el subtipo histológico (Miralles et al, 2007). En pacientes con LBDCG asociado a la infección por el VIH, no está clara la importancia pronóstica del perfil genético. Se han estudiado modelos basados en parámetros inmuno-histoquímicos que incluyen la subdivisión en subtipos centro-germinal frente a linfocito B activado (Xicoy et al, 2010), el índice de proliferación (medido por expresión Ki-67) y la expresión de *BCL-2*, *FOXP1* y proteína inductora de maduración de linfocitos B (Blimp-1)/PRDM1. Con las QT actuales el único marcador pronóstico identificado fue el Ki-67, de modo que un mayor índice de proliferación se asoció con una mejor supervivencia, lo que indica una mejor respuesta al tratamiento en pacientes con tasas altas de replicación linfomatosa (Chadburn et al, 2009). En otros estudios en pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH la negatividad para CD20, y CD10, y positividad para CD138/Syn-1 estaban asociadas con LPB y LPC e indicaron peor pronóstico que el de las otras variedades de LBDCG (Carbone et al, 2001; Hoffmann et al, 2005). El último factor pronóstico identificado en los linfomas asociados a la infección por el VIH es el propio tratamiento; en este sentido, la asociación de rituximab al tratamiento estándar ha mejorado la respuesta de los LBDCG en los pacientes inmunocompetentes y, en los LNH asociados a la infección por el VIH, hay cada vez más datos de su utilidad pronóstica (Kaplan et al, 2005; Sparano et al, 2010). Por su parte, el tratamiento del LB con pautas de QT específicas también ha mejorado su pronóstico (Cortés et al, 2002; Wang et al, 2003; Oriol et al, 2008).

II.7 TRATAMIENTO

II.7.1 QUIMIOTERAPIA

La tendencia actual consiste en administrar el mismo tipo de tratamiento que en los individuos con inmunidad preservada, siempre que el estado general del enfermo lo permita. En el LBDCG se utilizan pautas como la combinación ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP) o equivalentes. En algunos países se han popularizado pautas de QT infusional, como ciclofosfamida, adriamicina y etopósido (CDE) y etopósido, vincristina, ciclofosfamida adriamicina y prednisona (EPOCH). Por otro lado, en ensayos clínicos se ha evaluado la utilidad de las antraciclinas liposómicas y se ha demostrado que su aplicabilidad y tolerancia son buenas, y los resultados son similares a los observados con antraciclinas convencionales. Dado que no existen grandes diferencias entre las diversas pautas de QT con antraciclinas, es importante que cada grupo trate a estos pacientes con aquella pauta con la que tenga mayor experiencia. Debe administrarse siempre que sea posible las dosis adecuadas de citostáticos y ajustarse a los intervalos de tiempo previstos (Miralles et al, 2002). Dado que en la era del TARGA las características clinicobiológicas y el pronóstico de los LNH en individuos VIH-positivos se asemejan cada vez más a los LNH que inciden en la población no inmunodeprimida, los protocolos más recientes incluyen la asociación de rituximab a la QT, pues ésta constituye la pauta de elección a cualquier edad. Así, en varios ensayos clínicos en los que se ha administrado rituximab combinado con la QT convencional o infusional, la seguridad y la eficacia fueron muy buenas, con resultados superponibles a los obtenidos en la población no inmunodeprimida (Boue et al, 2006; Ribera et al, 2008; Spina et al, 2005b). Se puede afirmar que la pauta rituximab-CHOP (R-CHOP) o similares, constituye el tratamiento de elección de los pacientes con LBDCG e infección por el VIH, excepto en el subgrupo intensamente inmunodeprimido (p.ej.: con cifra de linfocitos CD4 inferiores a 50/ μ L o 100/ μ L según los grupos), en los que podría cuestionarse la administración de rituximab por el elevado riesgo de sufrir infecciones potencialmente fatales.

El tratamiento del LH y LB asociado a la infección por el VIH se detalla más adelante.

II.7.2 PROFILAXIS DE LA INFILTRACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Es aconsejable realizar profilaxis de la infiltración del SNC, aunque en la época del TARGA es probable que deba efectuarse únicamente en los casos con mayor probabilidad de recaídas en el SNC (es decir, a todos los LB y a los LBDCG con factores de riesgo para la recaída en el SNC, como LDH muy elevada, afección de medula ósea o extramedular, como por ejemplo paravertebral, de senos paranasales o testicular), al igual que en la población no inmunodeprimida. Puede emplearse metotrexato intratecal o la combinación de metotrexato, arabinósido de citosina e hidrocortisona o dexametasona. Caso de que exista infiltración del

SNC en el momento del diagnóstico debe emplearse esta misma pauta cada 3 o 4 días hasta la desaparición de las células tumorales en el LCR y posteriormente 2 dosis más, administrando como mínimo 5 dosis (Miralles et al, 2010). Recientemente se han obtenido resultados prometedores en cuanto a la eficacia y seguridad con la administración de citarabina liposómica *depot* como profilaxis de la infiltración del SNC (Spina et al, 2010b).

II.7.3 TRATAMIENTO DE SOPORTE

Se recomienda la administración de G-CSF para asegurar al máximo una adecuada intensidad de dosis de QT. Si se emplea la pauta CHOP, el G-CSF se inicia por lo general a las 48-72 horas del fin de la QT hasta conseguir un recuento absoluto de neutrófilos superior a $1 \times 10^9/L$ durante dos días consecutivos. El empleo de G-CSF conjugado con polietilenglicol puede representar una opción prometedora para estos pacientes. En este caso su administración se efectuaría el mismo día del inicio de la QT.

Tras la administración de la QT desciende la cifra total de linfocitos CD4 en un 30%-50% con respecto a la basal, dependiendo de la intensidad del tratamiento y el momento en que se efectúa el recuento. Esta es la causa por la que en estos enfermos el riesgo de padecer IO asociadas a la infección por el VIH es mayor que en pacientes sin LNH y en estadio similar. Deben realizarse las profilaxis primarias o secundarias que estén indicadas en función de la cifra de linfocitos CD4 y la historia previa de IO, aunque resulta aconsejable considerar que el grado de inmunodepresión de los pacientes es mayor que el que refleja la cifra de linfocitos CD4 en el momento del diagnóstico del tumor, monitorizar los linfocitos CD4 a lo largo del tratamiento del linfoma y actuar en consecuencia (GESIDA/*National AIDS*, 2008). En la práctica se recomienda la utilización sistemática de profilaxis para *Pneumocystis jiroveci*. En pacientes con una cifra de linfocitos CD4 inferior a $100/\mu L$ se debe vigilar la presencia de enfermedad por citomegalovirus (CMV) mediante determinaciones periódicas de la carga viral del CMV y fundoscopia. Una vez descartada la enfermedad por CMV se debe valorar la profilaxis con valganciclovir de manera individualizada. Se debe prestar especial atención a la tuberculosis, dada la prevalencia elevada de esta enfermedad en España. En nuestro medio la coinfección por el VIH y el VHB es de un 5%-7% y los pacientes co-infectados deben recibir, formando parte del TARGA, lamivudina o emtricitabina asociados a tenofovir (Lalazar et al, 2007).

Un tema debatido desde hace décadas, pero con pocas respuestas claras hasta la fecha, ha sido la efectividad y seguridad de la profilaxis antibacteriana en los pacientes sometidos a QT con neutropenia de duración más o menos prolongada. El tema ha cobrado vida recientemente tras la publicación de dos ensayos clínicos aleatorizados (Cullen et al, 2005; Bucaneve et al, 2005) y un metanálisis (Gafer-Gevilli et al, 2005). No está claro que esta práctica disminuya la mortalidad y existe la posibilidad de incrementar la resistencia bacteriana. Por el momento no es una práctica de uso generalizado, pero podría tenerse en cuenta en algunas situaciones concretas de mayor riesgo, especialmente si la neutropenia es prolongada.

II.7.4 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD ASOCIADO A LA QUIMIOTERAPIA

El TARGA asociado a la QT se ha relacionado con una mayor tasa de RC y con una SG más prolongada (Evison et al, 1999; Vaccher et al, 2001; Navarro et al, 2001; Hoffmann et al, 2003; Spina et al, 2005b). Se recomienda que todos los pacientes con linfomas e infección por el VIH reciban TARGA bien simultáneamente con la QT o inmediatamente después de ella. Lo fundamental es indicar una pauta de TARGA que controle perfectamente la replicación del VIH. El TARGA se basa en combinaciones de al menos tres fármacos. Desde diciembre de 2010 se dispone de 23 fármacos comercializados que pertenecen a seis familias, lo que posibilita estrategias terapéuticas individualizadas. Hay diversas pautas que son similares en cuanto a potencia antirretroviral. La elección dependerá de los efectos secundarios, adherencia, tratamientos previos, resistencias cruzadas, interacciones farmacológicas, disponibilidad y coste, así como de las preferencias del médico o paciente (documento de consenso de GESIDA y PNS sobre el tratamiento antirretroviral del adulto, 2011). Conviene tener presente la mielotoxicidad de la zidovudina, la posible neurotoxicidad periférica de la didanosina y la estavudina, así como la potencial toxicidad renal del tenofovir o el indinavir y las posibles interacciones de los antirretrovirales con los citostáticos empleados para tratar el linfoma. Tanto los inhibidores de la proteasa (IP) (sobre todo el ritonavir) como los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINN) se metabolizan en el hígado por el citocromo P-450, particularmente por la isoenzima CYP3A4, y podrían modificar el área bajo la curva de los citostáticos que se metabolizan en el hígado, como los alcaloides de la vinca, las antraciclinas, la ciclofosfamida y el etopósido. Con todo, la información disponible es escasa. Se ha descrito una disminución del aclaramiento de la ciclofosfamida sin traducción clínica en pacientes tratados con indinavir y una posible potenciación de la mucositis por etopósido o adriamicina en pacientes tratados con saquinavir (Sparano et al, 1998; Toffoli et al, 2004; Cruciani et al, 2005). Sin embargo, los fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN), los antagonistas del receptor CCR5 (maraviroc), los inhibidores de la fusión (enfuvirtide), y los inhibidores de la integrasa (raltegravir) tienen un menor potencial de interacción farmacocinética. El maraviroc es sustrato de la enzima CYP3A y de la P-glicoproteína, por lo que las concentraciones de maraviroc podrían modificarse en presencia de un potente inhibidor o inductor del sistema CYP3A4. Sin embargo, el maraviroc no es inhibidor ni inductor del sistema CYP3A4 y no parece producir interacciones con citostáticos. El enfuvirtide es un péptido inhibidor de la fusión que se administra dos veces al día por vía subcutánea. No se han descrito interacciones entre este fármaco y los citostáticos y tiene un buen perfil de seguridad. El raltegravir, es un inhibidor de la integrasa del VIH, es metabolizado por glucuronidación y tiene un bajo poder de interacción con los fármacos citostáticos. Si el paciente presenta infección por el VHB, formarán parte del TARGA la lamivudina y el tenofovir o la asociación de emtricitabina y tenofovir ya que estos fármacos han demostrado su actividad

frente a ambos virus. La eficacia del TARGA se medirá mediante la determinación de las copias del VIH, que deberán mantenerse por debajo del nivel de detección y la cuantificación de los linfocitos CD4. Cabe recordar que disminuirán durante la QT para aumentar progresivamente al finalizar el tratamiento con citostáticos [www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf].

II.8 LINFOMA DE HODGKIN ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La introducción del TARGA ha llevado a una mejoría del estado inmunológico de las personas infectadas por el VIH y ello ha reducido la morbilidad y mortalidad asociada al SIDA y ha aumentado la supervivencia (Spina et al, 2011). Sin embargo, a pesar del impacto del TARGA en la mortalidad relacionada con la infección por el VIH, las neoplasias son todavía una causa importante de muerte en la época actual (Bonnet et al, 2009; Serraino et al, 2009). El uso del TARGA se ha asociado también con la reducción de la incidencia de las dos principales neoplasias asociadas al SIDA, el SK y el LNH (Engels et al, 2006). Sin embargo, con respecto a las neoplasias no asociadas al SIDA se ha observado un aumento de la incidencia del LH, el cáncer anal, el cáncer de pulmón y el hepatocarcinoma (Biggar et al, 2006).

Aunque el LH se incluye en la categoría de los linfomas asociados al SIDA en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), no está clara la relación entre la infección por el VIH y el LH (Jaffe et al, 2001; Swerdlow et al, 2008).

El LH asociado a la infección por el VIH tiene unas particularidades que lo diferencian del LH de la población general. En primer lugar, el LH tiene un comportamiento más agresivo y el pronóstico es peor. En segundo lugar, histológicamente predominan los subtipos histológicos agresivos del LH clásico, como la celularidad mixta (CM) y la depleción linfocitaria (DL), y el tumor se caracteriza por un número elevado de células neoplásicas tipo Reed-Sternberg (RS) (Tirelli et al, 1995; Grogg et al, 2007). Por último, a pesar de la gran mejoría en el tratamiento con QT y el tratamiento de soporte, la estadificación y el tratamiento óptimos son todavía controvertidos.

II.8.1 EPIDEMIOLOGÍA

En las personas no infectadas por el VIH de los países occidentales, el LH es una de las neoplasias más frecuentes diagnosticadas en adultos jóvenes, con 6 casos por 100.000 habitantes cada año, e incluso se ha observado un incremento en la incidencia en la última década (Hjalgrim et al, 2001). El patrón de distribución con respecto a la edad es peculiar, con una curva de incidencia bimodal alrededor de los 30 años y el segundo pico alrededor de los 50. En pacientes inmunodeprimidos, el LH es más frecuente que en la población general de la misma edad y sexo. Dada la relativa alta frecuencia del LH en los grupos de población de riesgo elevado para padecer la infección por el VIH, estudios epidemiológicos llevados a cabo durante los primeros años de la epidemia del VIH en el norte de América y en Europa tuvieron dificultades a la hora de incluir el LH en el espectro de las neoplasias definitorias de SIDA. Sin embargo, con la expansión de la epidemia y una supervivencia más larga de las personas infectadas por el VIH, se pudo identificar mejor la influencia de esta infección en el LH. Todos los estudios apoyan de manera firme la evidencia de que las personas infectadas por el VIH

tienen en global un riesgo 10 veces mayor de desarrollar un LH que las personas sin esta infección (Hessol et al, 1992; Serraino et al, 1993; Biggar et al, 1997; Serraino et al, 1997; Franceschi et al, 1998; Appleby et al, 2000; Grulich et al, 2002; Dal Maso et al, 2003; Herida et al, 2003; Cliford et al, 2005; Biggar et al, 2006; Serraino et al, 2007; Engels et al, 2008). El LH asociado a la infección por el VIH es más frecuente en pacientes con una inmunodepresión moderada y ello contrasta con el SK y el LBDCG que, típicamente, se dan en pacientes con una profunda inmunodepresión (Biggar et al, 2006). Por ello, el patrón epidemiológico del LH en la era del TARGA difiere sustancialmente de aquellos observados en el SK o el LNH, dos neoplasias que disminuyeron drásticamente tras la introducción del TARGA, y plantea muchas cuestiones nuevas respecto a la relación entre el grado de inmunodeficiencia, infecciones virales persistentes y cáncer.

Las *Standardized Incidence Ratios* (SIR) se calcularon utilizando datos de incidencia de la población general. La incidencia de LH en la cohorte de pacientes infectados por el VIH fue más alta que la de la población general (SIR 13,85; intervalo de confianza –IC- 95% 9,64 a 19,26). Se observó un incremento significativo en las SIR a lo largo de los tres periodos (1983 a 1995; 4,5; 1996 a 2001: 11,1, y 2002 a 2007: 32,4). El análisis multivariado demostró que el TARGA se asociaba con incremento del riesgo de padecer la enfermedad (SIR 2,67; IC 95% 1,19 a 6,02). Un análisis específico de los diferentes antirretrovirales demostró que, de las tres clases de tratamiento antirretroviral, solo los ITINN se asociaban a un incremento significativo en la incidencia del LH (HR 2,20; IC 95% 1,03 a 4,69). Dado que el efecto global del TARGA es incrementar la cifra de linfocitos CD4, podría paradójicamente incrementar la incidencia del LH asociado a la infección por el VIH. Un potencial mecanismo podría ser que, por un lado, las células de RS produjeran diversos factores de crecimiento que incrementaran la cifra de CD4 y de células inflamatorias, lo que, por otro lado, provocaría señales de proliferación recíprocas hacia estas mismas células. En presencia de una inmunodepresión grave, el entorno desfavorable comprometería la progresión de las células neoplásicas de RS (Levine et al, 2006; Glohini et al, 2007; Carbone et al, 2007). Además, el LH asociado a la infección por el VIH se asocia en la mayoría de casos con el VEB, al contrario de lo observado en la población general, en la que esta asociación solo se observa en el 20%-50% de los casos de acuerdo con el subtipo histológico y edad al diagnóstico (Dolchetti et al, 2001). La PLM-1 parece activar de forma simultánea o secuencial vías de señal implicadas en la promoción de la activación, crecimiento y supervivencia, contribuyendo con ello a la mayoría de características del LH asociado a la infección por el VIH.

En resumen, el uso del TARGA ha mejorado la inmunidad de las personas infectadas por el VIH, disminuyendo el riesgo de desarrollar SK y LNH o IO y, paradójicamente, incrementando el riesgo de desarrollar un LH.

II.8.2 CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

En la era previa al TARGA, el LH asociado a la infección por el VIH presentaba unas características patológicas diferentes en comparación con el LH de los pacientes no infectados por el VIH. De hecho, el LH asociado a la infección por el VIH se caracterizaba por una incidencia elevada de subtipos histológicos desfavorables como la CM y la DL (Tirelli et al, 1995; Grogg et al, 2007). La CM era el subtipo histológico más frecuente entre los pacientes infectados por el VIH, mientras que la esclerosis nodular (EN) era menos frecuente que en personas no infectadas por el VIH. La gran proporción de subtipos CM y DL parecía estar relacionada específicamente con un compromiso importante de la inmunidad, mientras que, en la era del TARGA, los pacientes con LH asociado a la infección por el VIH con un compromiso de la inmunidad moderado tenían más riesgo de desarrollar un LH subtipo EN (Biggar et al, 2006). El LH clásico es una neoplasia linfoide monoclonal derivada de las células B compuesta por células multinucleadas de RS y mononucleadas de Hodgkin que residen en un microambiente celular. Las células RS expresan CD30 y CD40, y CD15 en la mayoría de casos. El CD20 es positivo en una minoría de las células neoplásicas (30%-40% de los casos), mientras que el factor de transcripción específico celular plasmático (*Multiple Myeloma-1 Interferon Regulatory Factor 4-IRF4-*) es positivo en las células RS (Tirelli et al, 1995; Jaffe et al, 2001).

Por otro lado, el LH puede presentar características especiales relacionadas con el ambiente celular acompañante (presencia de proliferación celular estromal fibrohistiocitoide) y un elevado número de células neoplásicas. Estas particularidades pueden dificultar el diagnóstico y clasificación de la enfermedad. En estos casos, se debe incluir en el diagnóstico diferencial al linfoma anaplásico de células grandes (Grogg et al, 2007; Said et al, 2007).

La asociación del LH con el VEB es frecuente en el contexto de la infección por el VIH (80%-100%) (Carbone et al, 1999; Rezk et al, 2007). La elevada frecuencia del VEB probablemente indica que es un factor relevante implicado en la patogénesis del LH asociado a la infección por el VIH. Ello se apoya en el hecho que la PLM-1 se expresa en prácticamente todos los casos de LH asociado a infección por el VIH (Carbone et al, 1999; Jaffe et al, 2001; Said et al, 2007; Rezk et al, 2007; Carbone et al, 2008).

Finalmente, las células de RS del LH clásico de los pacientes no infectados por el VIH representan células B transformadas que se originan a partir de unas células B del centro germinal pre-apoptótico (Klein et al, 2008). La mayoría de LH asociados a la infección por el VIH expresan las proteínas PLM-1 y tienen el patrón BCL6-/CD138+/MUM1-IRF4+, lo que refleja un origen post-centro germinal (Carbone et al, 1999; Rezk et al, 2007; Carbone et al, 2008; Klein et al 2008). La posible contribución de la PLM-1 a la pérdida de expresión de *BCL-6* parece aceptable dado que la PLM-1 desregula muchos genes específicos de células B (Vockerodt et al, 2008).

II.8.3 CLÍNICA

Parecido a lo que ocurre en los LNH asociados a la infección por el VIH, una de las características más peculiares del LH asociado a la infección por el VIH al diagnóstico es la amplia extensión de la enfermedad (el 74%-92% se presentan en estadios avanzados) y la frecuencia de signos B (fiebre, sudación y/o pérdida de >10% del peso corporal) en el 70%-96% de los pacientes. La afección extraganglionar es frecuente, siendo la más frecuente la médula ósea (40%-50%), hígado (15%-40%) y bazo (20%) (Tirelli et al, 1987; Andrieu et al 1993; Rubio et al, 1994; Tirelli et al, 1995). El LH asociado a la infección por el VIH tiende a desarrollarse de forma temprana en el contexto de esta infección con una mediana de linfocitos CD4 elevada. El uso generalizado del TARGA ha provocado una mejoría sustancial en la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH y linfoma debido a una disminución de la incidencia de IO, la oportunidad de aplicar QT más agresivas y la menor agresividad de los linfomas en los pacientes que toman TARGA en comparación con aquellos linfomas diagnosticados en pacientes que nunca recibieron TARGA (Tirelli et al, 1987; Andrieu et al, 1993; Rubio et al, 1994; Tirelli et al, 1995; Vaccher et al, 2003).

Dentro del *Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors* (GICAT) se recogieron datos de 290 pacientes con LH asociado a la infección por el VIH. Un 87% de los pacientes eran varones y la mediana de edad era de 34 años (extremos 19-72 años) y el 69% de los pacientes eran usuarios de drogas por vía intravenosa (i.v.). La mediana de linfocitos CD4 era de 240/ μ L (extremos 4-1100/ μ L) y el 57% tenían CV del VIH detectable. El subtipo histológico CM se halló en el 53% de los casos, seguido por la EN en el 24% y la DL en el 14%. El estadio avanzado se observó en el 79% de los pacientes y el 76% tenían signos B. La afección extranodal en global se observó en el 59% de los casos y la afección de médula ósea, bazo e hígado en el 38%, 30% y 17%, respectivamente. Para evaluar el impacto del TARGA en la presentación clínica y pronóstico de los pacientes, se dividió a la serie en dos subgrupos: en el primer grupo se incluyeron pacientes que recibieron TARGA al menos 6 meses antes del diagnóstico del LH (84 pacientes) y en el segundo grupo los pacientes que nunca recibieron TARGA o durante menos de 6 meses antes del diagnóstico (206 pacientes). Los pacientes que recibieron TARGA eran de edad más avanzada, tenían menos frecuentemente signos B y una cifra de linfocitos, neutrófilos y hemoglobina más elevada. Los parámetros que se asociaron a una mejor SG fueron: subtipo CM, ausencia de afección extraganglionar y de signos B y el uso del TARGA previamente. Además, tres parámetros se asociaron a un mejor tiempo hasta el fracaso de tratamiento (TFT): un valor normal de fosfatasa alcalina, la exposición previa al TARGA y un *Internacional Prognostic Score* (IPS) <3 (Chimienti et al, 2008). Un estudio similar del grupo español GESIDA comparó las características clínicas y pronóstico de 104 pacientes con LH asociado a la infección por el VIH tratados (83 pacientes) o no (21 pacientes) con TARGA. No se encontraron diferencias en las características basales de los dos grupos pero la tasa de RC fue

significativamente más elevada en el grupo con TARGA (91% frente a 70%, $p=0,023$). La mediana de SG no fue alcanzada en el grupo que tomaba TARGA y fue de 39 meses en el grupo que no lo tomaba ($p=0,0089$); la mediana de SLE no fue alcanzada en el grupo que tomaba TARGA, mientras que fue de 85 meses en el grupo que no lo tomaba ($p=0,129$). Los factores pronósticos independientes asociados a la obtención de la RC fueron una cifra de $CD4 > 100$ células/ μ L y el uso del TARGA, mientras que la RC fue el único factor independiente asociado con una mejor SG (Berenguer et al, 2008).

II.8.4 DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

El diagnóstico debe ser histológico, según la clasificación OMS (Swerdlow et al, 2008). En pacientes con infección por el VIH lo habitual es que presenten la variedad de LH clásico pero la histología del LH tiene algunas peculiaridades: en primer lugar, existe un predominio de las variedades histológicas desfavorables, como la CM y la DL, al contrario de lo que ocurre en la población general, donde es más frecuente el subtipo EN (Tirelli et al, 1995; Bellas et al, 1996). En segundo lugar, es habitual la detección del genoma del VEB (90% a 100% de los casos), mientras que esta asociación es menor en pacientes no inmunocomprometidos (40% de los casos). Las células de RS infectadas por el virus expresan las proteínas PLM-1 y EBNA1 y los fragmentos de ácido ribonucleico EBERs (Carbone et al, 2009).

Para el estudio de extensión se realizarán, básicamente, las mismas pruebas que para todo linfoma, salvo la punción lumbar, que no es necesaria dada la excepcional infiltración del SNC por el LH. La estadificación, según la clasificación de Ann Arbor, es importante para planificar el tratamiento y para establecer el pronóstico. La TEP es útil en la estadificación inicial pero la interpretación de la TEP en contexto de la infección por el VIH debe ser cuidadosa y debe correlacionarse con la clínica para evitar el diagnóstico de una enfermedad benigna como maligna, como puede ocurrir en presencia de alguna infección asociada al VIH.

II.8.5 PRONÓSTICO

En pacientes no infectados por el VIH se han desarrollado índices pronósticos para enfermedad localizada (estadios I y II) y para enfermedad avanzada (estadios III y IV). En esta última situación el IPS incluye 7 factores (edad ≥ 45 años, sexo masculino, estadio IV, albúmina < 40 g/L, hemoglobina < 105 g/L, leucocitos $\geq 15 \times 10^9/L$ o bien linfocitos $< 0,6 \times 10^9/L$), cada uno de los cuales reduce la probabilidad de control de la enfermedad a 5 años en un 7%-8% (Hasenclever et al, 1998). Sin embargo, los pacientes con infección por el VIH fueron excluidos de estos estudios y la utilidad de este índice en pacientes con LH asociado a la infección por el VIH no está del todo clara. Un estudio realizado en una serie pequeña de 15 pacientes sugería que el IPS era aplicable al LH asociado a la infección por el VIH (Ribera et al, 2000). Más tarde

se comunicaron los resultados de la pauta doxorubicina, vinblastina, mecloretamina, etopósido, vincristina, bleomicina y prednisona (Standford V) y TARGA en pacientes con LH asociado a la infección VIH en estadios avanzados (III y IV) o en estadios limitados con enfermedad voluminosa. El IPS fue el único predictor de SG en el análisis multivariado (Spina et al, 2003). Además, un estudio multicéntrico europeo reciente realizado en 596 pacientes con LH asociado a la infección por el VIH observó que el $IPS > 2$ y la cifra de $CD4 < 200/\mu L$ eran factores de mal pronóstico para la supervivencia y TFT y que, con la aplicación de un modelo de riesgo con estos dos factores, se obtenía un valor de 0 a 2 que discriminaba tres grupos de pacientes con diferente pronóstico (Spina et al, 2010a) (Figura 1).

En los pacientes con LH no infectados por el VIH tratados con doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina (ABVD), una TEP positiva tras dos ciclos de tratamiento confiere un peor pronóstico y por ello se ha propuesto como un parámetro a tener en cuenta a la hora de continuar el tratamiento (Gallamini et al, 2006; Hutchings et al, 2006). Una TEP negativa tras dos ciclos de tratamiento predice una supervivencia libre de progresión (SLP) del 96% a los dos años. En este sentido, se ha objetivado que el 80% de los pacientes tienen una TEP negativa tras dos ciclos de ABVD (Juweid et al, 2007). La experiencia de la TEP en el LH asociado a la infección por el VIH necesita ser estudiada más a fondo pero parece ser de especial utilidad en la revaloración tras la QT dado que una TEP negativa parece estar asociada con un pronóstico favorable. Para evaluar la enfermedad residual se ha propuesto recientemente una escala semicuantitativa para la interpretación de una TEP precoz en el contexto de un protocolo internacional en el LH en estadio avanzado (Meignan et al, 2009, Meignan et al, 2010). El uso de la TEP en el seguimiento de los pacientes con LH asociado a la infección por el VIH que consiguen la RC no debe ser recomendado de forma general y se requieren más estudios antes de sacar conclusiones definitivas.

II.8.6 TRATAMIENTO

Todavía no está definido el tratamiento óptimo para el LH asociado a la infección por el VIH. Dado que la mayoría de pacientes se diagnostican en estadios avanzados, se han tratado tradicionalmente con pautas de poliquimioterapia pero la tasa de RC es todavía inferior que la de los LH de la población general y la SG es de aproximadamente 1,5 años (Tirelli et al, 1987; Andrieu et al, 1993; Rubio et al, 1994; Tirelli et al, 1995). Debido a la baja incidencia de la enfermedad no se han llevado a cabo estudios aleatorizados en el ámbito del LH asociado a la infección por el VIH. Sin embargo, se han realizado varios estudios fase II para evaluar la aplicabilidad y eficacia de diferentes regímenes de QT. En un estudio prospectivo llevado a cabo por el GICAT, entre marzo de 1989 y marzo de 1992, 17 pacientes fueron tratados con epirubicina, bleomicina y vinblastina (EBV). Se consiguió la RC en un 53% de los pacientes con una mediana de duración de 20 meses. La mediana de SG fue de 11 meses y la SLE a los dos años fue del 55% (Errante et al, 1994). En un intento de mejorar estos resultados, se desarrolló

un segundo estudio prospectivo, entre 1993 y 1997, que consistía en dosis plenas de EBV junto a prednisona (EBVP) y tratamiento antirretroviral (zidovudina o didanosina) concomitante. Los resultados de este estudio, en el que se incluyeron 35 pacientes, demostraron una tasa de RC del 74% y una SG y SLE a los 3 años del 32% y 53%, respectivamente (Errante et al, 1999). El ACTG (*AIDS Clinical Trial Group*) publicó los resultados un estudio fase II en 21 pacientes tratados con 4-6 ciclos de ABVD y profilaxis primaria con G-CSF. No se administró tratamiento antirretroviral. La tasa de RC por intención de tratamiento fue del 43% y la tasa de respuesta global fue del 62%. La mediana de SG de los pacientes fue de 18 meses (Levine et al, 2000b). Datos similares fueron observados en un pequeño estudio en el que se incluyeron 8 pacientes (Gastaldi et al, 2002).

El uso generalizado del TARGA permite la administración de pautas de QT más agresivas. En un estudio fase II dentro del *European Intergroup Study HL-HIV* se utilizó el esquema Stanford V, basado en una QT de corta duración (12 semanas) y radioterapia adyuvante, para tratar a 59 pacientes entre mayo de 1997 y octubre de 2001. El esquema fue bien tolerado y el 69% de los pacientes completaron el tratamiento sin reducciones de dosis ni retrasos de los ciclos. Los principales efectos secundarios fueron la toxicidad hematológica y la neurológica. El ochenta y un por ciento de los pacientes consiguieron la RC y 33/59 (56%) de los pacientes estaban libres de enfermedad tras una mediana de seguimiento de 17 meses. La SG, SLE y SLP estimadas a los 5 años fue del 59%, 68% y 60%, respectivamente. La probabilidad de SLP fue significativamente más elevada ($p=0,002$) entre los pacientes con un $IPS<2$ que en aquellos con un $IPS>2$ y los porcentajes de SLP a los 2 años fueron del 83% y 41%, respectivamente. De igual modo, la probabilidad de SG fue significativamente diferente ($p=0,0004$) y el porcentaje de SG a los 3 años fue del 76% y 33%, respectivamente, para los pacientes con un $IPS<2$ e $IPS>2$ (Spina et al, 2002). En el grupo alemán, el régimen intensivo bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona (BEACOPP) fue evaluado en 12 pacientes con una tasa de RC del 100% pero con una elevada incidencia de IO (Hartmann et al, 2003). Asimismo, el GICAT evaluó en un estudio prospectivo fase II a 71 pacientes tratados con epirubicina, bleomicina, vinorelbina, ciclofosfamida y prednisona (VEBEP). El 70% de los pacientes tenía un estadio avanzado y el 45% un $IPS>2$. La tasa de RC fue del 67% y la SG, SLE y tiempo hasta la progresión fueron de 69%, 86% y 59%, respectivamente (Spina et al, 2008). Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 1. Es interesante apuntar que existe algún caso reportado de respuesta al TARGA como único tratamiento de un LH, lo que sugiere la posibilidad de utilizar este enfoque terapéutico en algún caso seleccionado (Xicoy et al, 2007a).

Dado que el LH asociado tanto a la infección por el VIH como a la población no inmunodeprimida puede progresar o recaer, también se ha evaluado la práctica de un trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos en estos pacientes. Existen datos de diferentes grupos que han demostrado la aplicabilidad de este procedimiento considerado el tratamiento de rescate de elección (Re et al, 2003; Gabarre et al, 2004; Krishnan et al, 2005;

Serrano et al, 2005; Re et al, 2009). Se han utilizado diferentes regímenes de acondicionamiento, incluida la irradiación corporal total. Recientemente, el *AIDS Malignancy Consortium* demostró en un estudio multi-institucional que un esquema con ciclofosfamida y busulfán seguido de la infusión de progenitores era bien tolerado y se asociaba con una probabilidad de SLE y SG favorable en casos seleccionados de LH asociado a la infección por el VIH (Spitzer et al, 2008).

Figura 1. Supervivencia global de 596 pacientes con linfoma de Hodgkin asociado al virus de la inmunodeficiencia humana según la puntuación del índice pronóstico (cifra de linfocitos CD4 \leq 200/ μ L, y/o IPS >2) (0, 1, 2 factores) (Cortesía de M Spina)

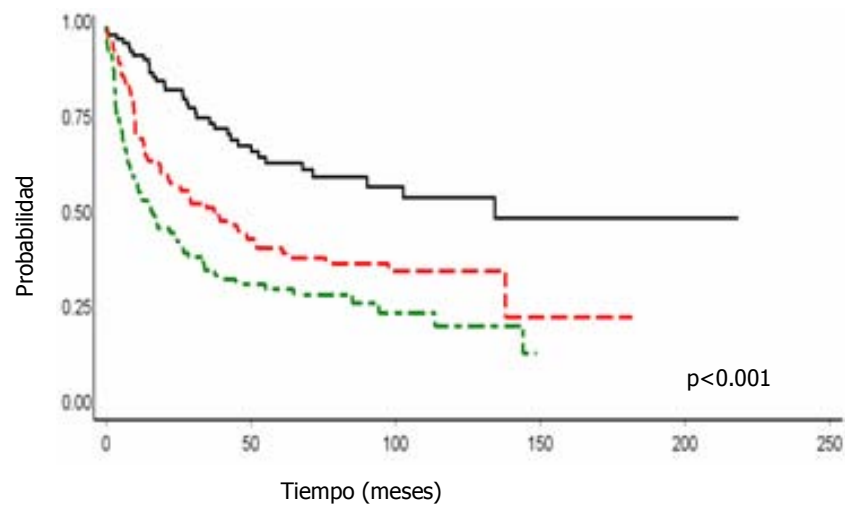


Tabla 1. Principales estudios realizados en el linfoma de Hodgkin asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

AUTOR (AÑO)	QUIMIOTERAPIA	n	ESTADIO II-IV	TASA DE RESPUESTA	RC %	SG
Errante (1994)	EBV	17	88	82	53	11 meses
Errante (1999)	EBVP	35	83	91	74	16 meses
Levine (2000b)	ABVD	21	81	62	43	18 meses
Gastaldi (2002)	ABVD	8	75	100	100	43,5 meses
Spina (2002)	Stanford V +TARGA	59	71	89	81	59% 5 años
Hartmann (2003)	BEACOPP +TARGA (n=5)	12	92	100	100	75% 3 años
Spina (2008)	VEBEP +TARGA	71	70	78	67	69% 2 años

RC: remisión completa; SG: supervivencia global; ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina; EBV: epirubicina, bleomicina y vinblastina; EBVP: epirubicina, bleomicina, vinblastina y prednisona; Standford V: doxorubicina, vinblastina, mecloretamina, etopósido, vincristina, bleomicina y prednisona; VEBEP: epirubicina, bleomicina, vinorelbina, ciclofosfamida y prednisona

II.9 LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El LB era antiguamente una enfermedad rara en el mundo industrializado pero la frecuencia fue aumentando progresivamente, al menos en parte debido a su asociación con la infección por el VIH (Beral et al, 1991; Cote et al, 1997). El enfoque del tratamiento del LB asociado a la infección por el VIH continúa evolucionando. Dada la relativa poca frecuencia de este linfoma y la presencia de inmunodepresión asociada a la infección por el VIH, se tendía a enfocar el tratamiento de igual modo que se hacía con otros tipos de linfomas. Sin embargo, recientemente ha crecido la evidencia de que este linfoma debe ser tratado de una forma específica y más intensiva (Blinder et al, 2008).

II.9.1 EPIDEMIOLOGÍA

La OMS reconoce tres variantes de LB: endémico, esporádico y asociado a inmunodeficiencia (Jaffe et al, 2001). El LB endémico es más común en África ecuatorial y Papúa Nueva Guinea con una distribución geográfica similar a la de la malaria. Es la neoplasia más frecuente en la infancia en estas zonas del mundo, donde afecta a niños entre 4 y 7 años, y es el doble de frecuente en varones que en mujeres (Jaffe et al, 2001; Blum et al, 2004). El LB esporádico se puede encontrar en cualquier parte del mundo. En Estados Unidos y Europa occidental representa el 1%-2% de todos los linfomas del adulto y el 30%-50% de los linfomas en edad pediátrica. La mediana de edad al diagnóstico es de 30 años, mientras que en otros tipos de LNH es de 67 años y la incidencia en varones es algo más del doble que en mujeres (Jaffe et al, 2001; Blum et al, 2004; *Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Stat Fact Sheets*, 2006).

El LB asociado a inmunodeficiencia es comunmente diagnosticado en pacientes con infección por el VIH, en quienes frecuentemente es la primera manifestación de SIDA. La incidencia del LNH en pacientes con infección por el VIH o receptores de un trasplante de órgano sólido es mayor que la de la población general y el 16% de las muertes de los pacientes con SIDA son debidas a un LNH (Beral et al, 1991; Peters et al, 1991). La SIR, que compara cada grupo de riesgo con el de la población general, fue de 76,67 en personas con infección por el VIH comparado con 8,07 en receptores de un trasplante sólido (Grulich et al, 2007).

Aunque el LB representa una pequeña proporción de los LNH en adultos inmunocompetentes del mundo occidental, el 7%-20% de los LNH asociados a la infección por el VIH son LB y el riesgo de padecer un LB en pacientes infectados por el VIH es 200-1000 veces mayor que los pacientes sin esta infección (Beral et al, 1991; Cote et al, 1997; Morton et al, 2006). EL LNH asociado a la infección por el VIH ha disminuido en frecuencia tras la introducción del TARGA, y se considera que la ausencia de tratamiento con TARGA y una cifra de linfocitos CD4 $\leq 200\mu/L$

son factores predictivos independientes de desarrollar un linfoma (Stebbing et al, 2004). Sin embargo, el riesgo de padecer un LB, a diferencia de otros linfomas, parece ser independiente de la cifra de linfocitos CD4 y la influencia del TARGA en la incidencia del linfoma es aún incierta (Carbone et al, 2005; Lim et al, 2005). Un meta-análisis de 47.936 pacientes de 23 cohortes diseñado para comparar la incidencia de las neoplasias asociadas a la infección por el VIH antes y después de la implantación del TARGA observó un descenso de la incidencia global de los LNH (*International collaboration on HIVaC*, 2000). Pero un análisis de los subgrupos de linfoma reveló que este efecto se limitaba a los linfomas asociados a una inmunodepresión grave como el LPSNC. Por el contrario, la incidencia del LH y el LB no parece verse afectada por el TARGA. Globalmente, el LNH representa aproximadamente un tercio de las neoplasias asociadas al SIDA. El LBDCG es el más frecuente (16%) seguido por los LNH de alto grado de histología no especificada (15,5%), LPSNC (7%), LH (4,4%), LNH inmunoblástico (2,7%) y LB (2,4%) (Engels et al, 2006). A diferencia de la incidencia en la población general, el riesgo de LNH entre los pacientes con SIDA disminuyó de forma clara en los tres periodos incluidos en el estudio (SIR de 79,8 en 1980-1989, 53,2 en 1990-1995 y 22,6 en 1996-2002). Se observaron tendencias similares en casi todos los subtipos de LNH, incluidos el LBDCG, LNH inmunoblástico, LPSNC y la categoría "otro/no especificado". El descenso del riesgo se relaciona con la aparición del TARGA y ello se apoya en el hecho de que el mayor descenso se observó en pacientes con LPSNC (cuyo riesgo está estrechamente ligado a la cifra de linfocitos CD4) (Carbone et al, 2005). La SIR para padecer un LPSNC fue de 5000 durante el primer periodo de observación, pero en el periodo final (1996-2000) el riesgo disminuyó a 1.020. Como era de esperar, el riesgo de padecer un LB descendió poco, de una SIR de 57 a 50. Ello apoya la teoría de la falta de correlación entre la cifra de CD4 y el riesgo de padecer un LB en los pacientes con infección por el VIH.

II.9.2 CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

El VEB fue descubierto inicialmente en una línea celular de un LB, y en la forma endémica del LB puede encontrarse en casi todas las células linfomatosas (Epstein et al, 1964). Se postula que la transformación maligna es resultado de la estimulación antigénica crónica y la activación policlonal de células B en presencia de una regulación celular T alterada por células infectadas por el VEB (Jaffe et al, 2001). El papel del VEB en el LB asociado a inmunodeficiencia es menos claro. Sin embargo, la presencia de este virus se ha encontrado en el 25%-40% de los casos (Hamilton-Dutoit et al, 1993; Jaffe et al, 2001; Carbone et al, 2005).

La característica ineludible del LB es la traslocación del oncogen *C-MYC* del cromosoma 8, que provoca una desregulación y expresión constitutiva del producto de este gen. La traslocación más común, encontrada en el 80% de los casos, es la t(8;14) que yuxtapone el *C-MYC* a la región de la cadena pesada de la Ig en el cromosoma 14. Otras traslocaciones frecuentes son la t(2;8) y la t(8;22) en las que el *C-MYC* se coloca en un lugar adyacente al *locus* de la cadena

ligera en el cromosoma 2 o 22 (Jaffe et al, 2001; Blum et al, 2004). Todas estas traslocaciones provocan la expresión constitutiva del oncogén *C-MYC*. Al *C-MYC* se le atribuyen múltiples aspectos de la función celular, incluido el crecimiento, división, apoptosis y metabolismo (Hecht et al, 2000; Blum et al, 2004;). Su papel en la proliferación celular se relaciona con el aumento de la división y progresión del ciclo celular y su sobre-expresión puede provocar una inestabilidad genómica (Blum et al, 2004). El oncogén *C-MYC* no parece tener un papel único definido en el LB pero sus efectos complejos y con múltiples facetas serían la causa de las altas tasas de proliferación y recambio celular que son el sello de esta enfermedad.

Es interesante un estudio realizado en personas homosexuales con y sin infección por el VIH asintomáticas, que encontró la t(8;14) en un 10% de las infectadas por el VIH (Muller et al, 1995). El significado de esta asociación es incierto pero sugiere una relación entre la infección por el VIH y esta alteración cromosómica que puede preceder al diagnóstico del linfoma. Aunque existe una fuerte evidencia de la relación entre la infección por el VIH y el desarrollo del LB se desconocen los mecanismos implicados (Carbone et al, 2005). Dado que el LB asociado a la infección por el VIH puede darse en presencia de una cifra de linfocitos CD4 normal y un sistema inmune relativamente intacto, la asociación entre la infección por el VIH y el LB no puede ser atribuida únicamente a la inmunodepresión. Otros factores, como la estimulación antigénica prolongada por el virus, pueden contribuir también a la génesis del linfoma.

Las células de Burkitt expresan antígenos B como el CD19, CD20 y CD22 así como el CD10 y BCL6, pero no expresan el CD5, CD23, TdT y *BCL-2* (Jaffe et al, 2001; Swerdlow et al, 2008). El inmunofenotipo es compatible con un origen en el centro germinal (Jaffe et al, 2001). La expresión elevada de Ki67 indica que más del 95% de las células proliferan y ello refleja el tiempo de duplicación rápido del tumor (*The international non-Hodgkin lymphoma prognostic factors Project*, 1993). Morfológicamente, el LB clásico, se caracteriza por un típico patrón en "cielo estrellado" ya que la tasa elevada de recambio celular lleva a la acumulación de restos celulares dentro de los macrófagos. Las células del LB son típicamente de tamaño mediano y el núcleo contiene varios nucléolos. Con la tinción de Giemsa se observan células con citoplasma azul oscuro con múltiples vacuolas. De acuerdo con la clasificación de la OMS existen dos variantes de LB, además del LB clásico: el LB con diferenciación plasmacitoide y el LB atípico o LTB (Jaffe et al, 2001). Estas, pueden presentar más pleomorfismo celular que el LB clásico. Además, las células del LB con diferenciación plasmacitoide pueden tener Ig citoplasmáticas. El LTB comparte algunas características con el LB clásico, como la traslocación *C-MYC* y el elevado índice de proliferación, pero esta variedad se parece morfológicamente más al LBDCG. De hecho, su clasificación es controvertida dadas las diferencias morfológicas que se observan entre esta variedad y la forma clásica del LB y, frecuentemente, se le ha considerado como una variante del LBDCG. Sin embargo, el alto grado de la naturaleza del tumor basado en criterios patológicos (expresión del Ki67), la traslocación *C-MYC* y un curso clínico esencialmente idéntico

al LB clásico, han hecho encuadrar el LTB como una variante del LB en la clasificación de la OMS (*The international non-Hodgkin lymphoma prognostic factors Project*, 1993) (Tabla 2).

Tabla 2. Diagnóstico diferencial entre el linfoma/leucemia de Burkitt, linfoma B difuso de célula grande y linfoma de características intermedias en la clasificación de la OMS de 2008

	LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT	INCLASIFICABLE DE CARACTERÍSTICAS INTERMEDIAS	LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE
Citología	Citoplasma basófilo intenso Vacuolas lipídicas Núcleo redondo de tamaño intermedio Múltiples nucléolos paracentrales	Morfología característica con <i>c-MYC</i> negativo o <i>c-MYC</i> "complex"	Morfología no característica de reordenamiento o amplificación de <i>c-MYC</i>
Histología	Crecimiento cohesivo Patrón en cielo estrellado		10% de casos de LBDCG
Fenotipo	CD20 positivo intenso Ig M de superficie sin IgD, CD10, BCL6, CD77, CD38 positivos Ausencia de <i>BCL-2</i> (débil aceptable) IRF4/MUM1 negativo o débil. TdT negativa	Fenotipo característico con <i>c-MYC</i> negativo o <i>c-MYC</i> "complex"	A menudo <i>BCL-2</i> positivo Puede incluir casos con fenotipo de LB pero ningún otro rasgo característico

LBDCG: linfoma B difuso de célula grande; Ig: inmunoglobulinas; LB: linfoma/leucemia de Burkitt

II.9.3 CLÍNICA

Aproximadamente el 70% de LB se presentan en estadio avanzado (III o IV) y con enfermedad voluminosa (Jaffe et al, 2001). La mayoría tienen valores elevados de LDH e hiperuricemia, datos que reflejan la tasa aumentada de recambio celular. Por ello, el LB es el linfoma con mayor riesgo de presentación de un SLT al inicio del tratamiento (Cohen et al, 1980; Jaffe et al, 2001; Blum et al, 2004). El LB asociado a inmunodeficiencia afecta frecuentemente a los ganglios linfáticos y a la médula ósea pero el riesgo de infiltración del SNC es el mismo que el LB esporádico y endémico (Ziegler et al, 1970; Ostronoff et al, 1992; Jaffe et al, 2001). El LB endémico se presenta generalmente en la mandíbula aunque también puede presentarse en otras zonas extraganglionares, como el intestino, ovario, mama y riñón. El LB esporádico afecta frecuentemente las mismas zonas extraganglionares que el LB endémico, con excepción de los huesos de la cara (Cohen et al, 1980; Jaffe et al, 2001).

II.9.4 DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

El diagnóstico debe ser histológico, según la clasificación OMS (Swerdlow et al, 2008). Para el estudio de extensión se realizarán, básicamente, las mismas pruebas que para todo LNH. La estadificación, según la clasificación de Ann Arbor, es importante para planificar el tratamiento y para establecer el pronóstico. Algunos estudios sugieren que la actividad de la FDG en la TEP puede correlacionarse con la actividad del linfoma (Just et al, 2008).

II.9.5 PRONÓSTICO

Los factores pronósticos más importantes de los LNH en pacientes con infección por el VIH son el IPI y la cifra de linfocitos CD4 (*The international non-Hodgkin lymphoma prognostic factors Project*, 1993; Bower et al, 2006). El aumento de la cifra de linfocitos CD4 con el uso del TARGA se asoció con una mejoría del pronóstico en pacientes con LBDCG asociado a la infección por el VIH, pero inicialmente no se observó un beneficio similar en el LB. Las recidivas suelen ocurrir de forma temprana en el curso de la evolución del LB, especialmente en el primer año desde el diagnóstico y la infiltración del SNC es común en este contexto (Magrath et al, 1984; Ostronoff et al, 1992). Un estudio retrospectivo de pacientes con LB y LBDCG en las eras previa y posterior a la aparición del TARGA observó que la mediana de la cifra de linfocitos CD4 de los pacientes con LBDCG aumentó de 60/ μ L a 90/ μ L y la mediana de supervivencia de 8,3 meses a 43,2 meses (Lim et al, 2005). No se observó esta mejoría en el LB, ya que la mediana de la cifra de linfocitos CD4 al diagnóstico y la mediana de supervivencia permaneció estable (120/ μ L antes del TARGA y 125/ μ L con el TARGA, y 6,4 meses antes del TARGA frente a 5,7 meses después). Sin embargo, la mayoría de los pacientes de este estudio eran tratados con pautas no intensivas ni específicas, como la que incluye metotrexato, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona (M-BACOD) o tipo CHOP, lo cual limita las conclusiones que se pueden derivar de este. Con respecto al LB, la influencia del TARGA es todavía incierta. Algunos estudios sugieren que el TARGA ha mejorado el pronóstico, mientras otros, como el descrito anteriormente, no lo apoyan (Spina et al, 2005a; Stebbing et al, 2005; Bower et al, 2006). Quizás el mayor efecto del TARGA en el LB ha sido animar a explorar el uso de tratamientos más agresivos para tratar este tipo de linfoma. Este enfoque ha cambiado el pronóstico del LB asociado a la infección por el VIH.

II.9.6 TRATAMIENTO

El tratamiento del LB del adulto se ha desarrollado a partir de pautas aplicadas a pacientes pediátricos con LB. Se postulaba que el rápido tiempo de duplicación del tumor (aproximadamente 25 horas) permitía el re-crecimiento y el desarrollo de resistencias entre los

ciclos. En este contexto, un tratamiento eficaz debe ofrecer dosis intensas de QT con intervalos cortos de descanso entre los ciclos. Además, los fármacos empleados deben tener una suficiente vida media para mantener una concentración adecuada durante 48-72 horas y provocar la muerte de las células tumorales, ya que éstas progresan en el ciclo celular (Blum et al, 2004). El uso de pautas más intensivas que cumplen estos criterios ha hecho mejorar el pronóstico del LB esporádico, pero esta mejoría se ha retrasado en el LB asociado a la infección por el VIH (Thomas et al, 1999; Mead et al, 2002; Rizzieri et al, 2004). Hasta hace poco, los pacientes con LB asociado a la infección por el VIH eran tratados con pautas de QT habitualmente empleadas en el LBDCG, debido a la creencia de que el uso de tratamientos más intensivos podría ser demasiado tóxico en los pacientes inmunodeprimidos. No obstante, se ha demostrado que los tratamientos menos intensivos son insuficientes para tratar el LB. El uso del TARGA ha disminuido las IO asociadas a la infección por el VIH y ha mejorado la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH. Como resultado, se han empezado a utilizar tratamientos más agresivos para los pacientes con LB asociado a la infección por el VIH (Palella et al, 1998).

En el LB, estudios retrospectivos de QT intensiva, como el formado por dosis alternantes de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y altas dosis de metotrexato con ifosfamida, etopósido y altas dosis de citarabina (CODOX-M/IVAC), han demostrado resultados al menos comparables con aquellas pautas tipo CHOP en pacientes inmunocompetentes (Magrath et al, 1996; Mead et al, 2002). Wang et al (2003) compararon retrospectivamente 14 pacientes seropositivos con 24 pacientes seronegativos y LB. Algo más de la mitad de los pacientes en cada grupo fueron tratados con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y metotrexato, alternando con ifosfamida, etopósido y citarabina (CODOX-M/IVAC) y el resto fueron tratados con CHOP. La mayoría de los pacientes con infección por el VIH tenían una cifra de CD4 <200/ μ L y solo 6 recibieron TARGA durante el periodo de estudio. Los resultados no fueron estratificados de acuerdo con el uso o no del TARGA. El CODOX-M/IVAC tuvo una eficacia similar comparado con regímenes menos intensivos (como CHOP o M-BACOD) en los pacientes con infección por el VIH. La tasa de RC y la supervivencia libre de evento (SLEV) a los dos años fue del 63% y 60%, respectivamente, comparado con el 67% y el 60% en los otros regímenes. La SLE a los dos años en los pacientes seronegativos tratados con CODOX-M/IVAC fue del 92%. La tasa de complicaciones infecciosas entre los pacientes seropositivos y seronegativos tratados con CODOX-M/IVAC fueron similares y sólo se produjo una muerte relacionada con el tratamiento en cada cohorte. Aunque los resultados en los dos grupos de tratamiento entre los pacientes infectados por el VIH fueron similares, la cohorte que recibió CODOX-M/IVAC tenía un número mayor de pacientes de riesgo elevado (88% tenían estadio IV comparado con el 33% de los pacientes que recibieron otros tratamientos). Estos resultados confirman que el CODOX-M/IVAC puede ser administrado a los pacientes con infección por el VIH con resultados comparables a otros tratamientos como CHOP y similares. Parece ser un tratamiento bien tolerado en presencia de infección por el VIH incluso

en los pacientes de alto riesgo. De todos modos, debe tenerse en cuenta la naturaleza retrospectiva del estudio y que el número de pacientes incluido era pequeño (Montoto et al, 2010).

El régimen intensivo y específico McMaster también ha sido evaluado en los pacientes con LB asociado a la infección por el VIH. Este esquema está dividido en dos ciclos de 28 días de QT de alta intensidad y corta duración (McMaster et al, 1991). En el LB esporádico ha demostrado una tasa de RC del 85% y una SLE del 60% a los 5 años. Astrow et al (2003) evaluaron retrospectivamente la eficacia de esta QT comparada con un tratamiento menos intensivo (principalmente CHOP) en 44 pacientes con LB asociado a la infección por el VIH. Los pacientes eran tratados de acuerdo con las preferencias del investigador; 23 recibieron el régimen McMaster y 21 fueron asignados a un tratamiento menos intensivo. Aunque la mediana de linfocitos CD4 fue más alta en los pacientes tratados con el régimen McMaster (240/ μ L frente a 140/ μ L), esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Las dos ramas de tratamiento no diferían significativamente con respecto al estadio, pero los pacientes que recibieron el esquema intensivo tenían significativamente más afección de la médula ósea (76% comparado con 37%, $p=0,019$). La mayoría de los pacientes (64%) no recibieron TARGA porque fueron diagnosticados en una época previa al TARGA. Solo el 39% de los pacientes consiguieron la RC y la tasa de RC fue similar (38%) en los pacientes tratados con el régimen McMaster. La SLE a los 9 meses fue del 83% entre todos los participantes del estudio que consiguieron la RC, y del 100% en los que recibieron el esquema McMaster. Es difícil extraer conclusiones de los resultados de ambos tratamientos ya que la mayoría de los pacientes no tomaban TARGA y porque se trata de un estudio retrospectivo en el que el tratamiento era decidido según el criterio del médico y no por un criterio estandarizado. Sin embargo, una tasa de RC similar y una mejor SLE de la pauta McMaster, comparado con otros tratamientos menos intensivos, apoyaban el uso de esta pauta en pacientes con LB asociado a la infección por el VIH en base a unos resultados al menos comparables (sino mejores) con aquellos conseguidos con tratamientos tipo CHOP.

Dos estudios prospectivos han demostrado la eficacia y aplicabilidad de tratamientos específicos (HyperCVAD y PETHEMA LAL3/97) en pacientes con infección por el VIH. Cortés et al (2002) evaluaron a 13 pacientes con LB asociado a la infección por el VIH tratados con ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona (Hyper-CVAD), tratamiento que había demostrado su eficacia previamente en el LB en pacientes inmunocompetentes (Thomas et al, 1999). Esta pauta consiguió la RC en el 81% de los pacientes con LB esporádico y el 49% estaban vivos a los 3 años (77% de ellos con edad inferior a 60 años). En los pacientes con infección por el VIH se demostró una eficacia similar. La mayoría de los pacientes tenían una infección avanzada, evidenciada por una cifra de linfocitos CD4 baja y una CV positiva. Nueve pacientes (64%) fueron tratados con TARGA y la CV era indetectable en 7 de ellos. Doce pacientes (92%) consiguieron una RC. La SG a los 2 años fue del 48% y la mediana de SG fue de 12 meses, el

doble que la previamente descrita con los regímenes tipo CHOP. Los resultados a largo plazo fueron mejores en aquellos pacientes que recibían TARGA. Tras una mediana de seguimiento de 29 meses, 6 de los 7 pacientes que habían recibido TARGA desde el inicio de la QT estaban vivos y libres de linfoma, mientras que todos los 4 que habían rehusado el TARGA habían muerto. Estos resultados sugieren que el régimen Hyper-CVAD puede ser administrado con seguridad a pacientes con infección por el VIH con resultados comparables a aquellos obtenidos en pacientes inmunocompetentes. Además estos hallazgos enfatizan la importancia de un tratamiento concomitante con TARGA.

Un segundo estudio prospectivo español de PETHEMA LAL3/97 demostró una eficacia similar con el uso de otro régimen intensivo. En él se trataron pacientes con y sin infección por el VIH con un esquema basado en el protocolo del grupo alemán (*German Multicenter Study Group for the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia-GMALL-*) B-ALL 05/93 (Gökbuget et al, 2001). El tratamiento consistía en una pre-fase con dosis bajas de ciclofosfamida y prednisona que era seguido por 6 ciclos alternantes de QT intensiva. Este estudio incluyó pacientes con linfoma y leucemia de Burkitt (la leucemia de Burkitt definida por una afección de médula ósea de al menos un 20%). De 39 pacientes, 14 (28%) tenían infección por el VIH y 7 de ellos recibieron TARGA. La mediana de linfocitos CD4 fue algo superior que en estudios anteriormente descritos (420/ μ L), aunque la mediana de la CV era también relativamente elevada (400.000 copias/mL). Este estudio no encontró diferencias en el pronóstico de los pacientes con y sin infección por el VIH, con tasas de RC del 71% y 77% y SG a los 2 años del 43% y 55%, respectivamente. La SLE en los pacientes que consiguieron la RC fue del 60% para ambos grupos. La tasa de respuesta y pronóstico fue mejor para los pacientes con edad inferior a 60 años y para aquellos que no cumplían criterios de leucemia de Burkitt. Un análisis posterior con mediana de seguimiento de 31 meses confirmó los resultados del estudio original. La SG a los dos años fue del 46% y para aquellos que consiguieron la RC la SLE fue del 71%, sin diferencias entre los pacientes con y sin infección por el VIH, pero en el primer grupo, se observó una mejoría de la supervivencia en aquellos tratados con respuesta al TARGA, definido por una CV de menos de 80 copias/mL. La SG a los 2 años de aquellos pacientes que respondieron al TARGA fue del 85% comparado con un 27% de los no-respondedores. Ello apoya el concepto que la combinación del TARGA con una QT adecuada es beneficiosa en el tratamiento del LB asociado a la infección por el VIH (Oriol et al, 2003; Oriol et al, 2005).

Otro régimen intensivo y específico para el tratamiento de LB es el LMB 86 que combina vincristina, ciclofosfamida, metotrexato, adriamicina, etopósido, citarabina y prednisona. Esta QT está dividida en diferentes fases (citoreductora, inducción, consolidación y mantenimiento) e incluye la mayoría de fármacos usados en las pautas anteriores. En este estudio se trataron 63 pacientes con LB asociado a la infección por el VIH, la mayoría de los cuales tenían infiltración del SNC y médula ósea (80% y 76%, respectivamente). La mediana de linfocitos CD4 fue de 239/ μ L. Se obtuvo una RC en un 70% de los pacientes y, con una mediana de seguimiento de

6 meses, 11 pacientes recayeron. Siete pacientes murieron por toxicidad del tratamiento. La SG a los dos años fue del 47% y la SLE a los 4 años del 67%. Además se identificaron dos factores pronósticos para la SG: cifra de linfocitos CD4 $\leq 200/\mu\text{L}$ y *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) > 2 (Galicier et al, 2007).

Otras pautas utilizadas en pacientes con LB inmunocompetentes como el Stanford V y el CALGB 9251 (ciclofosfamida, ifosfamida, metotrexato, vincristina, citarabina, etopósido, doxorubicina, dexametasona, prednisona, 12 dosis de tratamiento intratecal triple con metotrexato, citarabina e hidrocortisona, irradiación craneal) no han sido evaluados en el LB asociado a la infección por el VIH (Bernstein et al, 1986).

II.9.6.1 PROFILAXIS/TRATAMIENTO DE LA INFILTRACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El LB comporta un riesgo elevado de infiltración del SNC al diagnóstico y en la recaída (Magrath et al, 1984; Ostronoff et al, 1992). Todos los regímenes anteriormente descritos incluyen un tratamiento sistémico con fármacos, como dosis altas de metotrexato y citarabina, que penetran bien la barrera hematoencefálica e incorporan también profilaxis de la infiltración del SNC con estos dos fármacos. La profilaxis con la combinación de QT e irradiación no ha demostrado un beneficio, debido principalmente a una excesiva toxicidad. El protocolo del CALGB 9251 en pacientes inmunocompetentes incluía 12 dosis de tratamiento intratecal triple con metotrexato, citarabina e hidrocortisona junto con irradiación craneal (Rizzieri et al, 2004). Con ello se observó una tasa de neurotoxicidad grado 3-4 del 60%. Este esquema fue modificado de manera que sólo los pacientes con infiltración conocida del SNC o médula ósea recibieron irradiación y la profilaxis consistió en 6 dosis de tratamiento intratecal (TIT) en vez de 12. Aquellos con infiltración del SNC al diagnóstico recibían TIT triple (metotrexato, citarabina e hidrocortisona) semanalmente hasta que se aclaraba el LCR de células linfomatosas, seguido por otras cuatro semanas de tratamiento. Se observó neurotoxicidad grado III-IV en sólo el 23% de los pacientes. Cuando se compararon los dos enfoques de tratamiento no se observaron diferencias en la tasa de recidiva en el SNC. Además, la SG y SLE fueron similares. En un estudio realizado por Spina et al (2010b) en 30 pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH se demostró la seguridad y eficacia del uso de citarabina liposómica como profilaxis de la infiltración del SNC.

Con respecto al tratamiento de la infiltración del SNC documentada, los datos son menos claros. Como la mayoría de regímenes como Hyper-CVAD, CODOX-M/IVAC y el GMALL B-ALL 05/93 incluyen un TIT intensivo en pacientes con infiltración del SNC pero no la irradiación en base de cráneo (salvo el régimen Hyper-CVAD en caso de parálisis nerviosa), no hay datos consistentes a favor o en contra del uso de la irradiación craneal como tratamiento de la infiltración del SNC.

II.9.6.2 INMUNOTERAPIA

La llegada del rituximab, un anticuerpo monoclonal frente al antígeno de la célula B CD20, ha mejorado el pronóstico de muchos linfomas B, incluido el LB. En el tratamiento del LB y en combinación con Hyper-CVAD, la SG a los 3 años es del 89% comparado con un 53% con solo Hyper-CVAD (Thomas et al, 2006). El potencial riesgo de una mayor inmunodepresión asociada al uso de rituximab aumentó la preocupación de que quizá no era apropiado para los pacientes con infección por el VIH. Kaplan et al (2005) llevaron a cabo un estudio aleatorizado en 150 pacientes (14 de ellos con LB) con LNH asociado a la infección por el VIH a los que administró CHOP o R-CHOP. La mediana de linfocitos CD4 era de 133/ μ L y todos los pacientes recibían TARGA. Este trabajo no observó diferencias significativas en el tiempo hasta la progresión, SLP o SG entre los dos brazos de tratamiento (125 frente a 85 semanas, 45 frente a 38 semanas y 139 frente a 110 semanas, respectivamente para R-CHOP frente a CHOP). La falta de beneficio se atribuyó al incremento de toxicidad observada en la cohorte con rituximab, con una tasa de muerte por infección del 14% con R-CHOP comparado con el 2% con CHOP. Es de destacar que el 60% de los pacientes tenían una cifra de CD4 inferior a 50/ μ L y la tasa de muerte fue del 36% para aquellos pacientes con cifra de linfocitos CD4 <50/ μ L comparada con el 6% de aquellos con cifra \geq 50/ μ L ($p=0,001$). Aunque la mayoría de las muertes por infección se dieron en pacientes con cifra de CD4 baja, no está claro si este factor solo explica la tasa elevada de malos resultados en el brazo de R-CHOP. El pronóstico de los pacientes con LB de este estudio fue peor que el de los otros tipos de linfoma (tiempo a la progresión de 22 semanas frente a 157 semanas) pero no se realizó un subanálisis de los resultados por rama de tratamiento.

Por el contrario, los resultados de un estudio fase II de 61 pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH (16 con LB) tratados con R-CHOP fueron más favorables. La mediana de linfocitos CD4 fue del 172/ μ L y solo 5 tenían un cifra de linfocitos CD4 <50/ μ L. Sólo el 69% de pacientes recibieron TARGA. La SG a los dos años fue del 75%. El 30% de los pacientes murieron y una muerte fue debida a encefalitis por el VIH (Boue et al, 2006).

Se han publicado resultados preliminares de un estudio que evaluaba la eficacia y la toxicidad de rituximab asociado a dosis ajustada de EPOCH (R-EPOCH) (Wilson et al, 2008). Esta pauta es similar a otras usadas para el tratamiento del LB, sin embargo, se distingue de otras porque se ajusta la dosis en base al nadir de neutrófilos de cada paciente. Las dosis de etopósido, ciclofosfamida y doxorubicina se incrementan un 20% para conseguir un nadir de neutrófilos <0,5 x10⁹/L. Esta QT fue aplicada a una cohorte de 19 pacientes con LB, de los que 6 eran CD4 positivos. Se obtuvo una RC/RC incierta en un 100% de los pacientes. La SG y la SLP fueron del 100% y la SLEV del 93% con una mediana potencial de seguimiento de 29 meses. No se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento (Wilson et al, 2002).

Algunos grupos han introducido el rituximab en el tratamiento del LB asociado a la infección por el VIH y no han observado una toxicidad infecciosa relevante. La seguridad y la eficacia de la

asociación de rituximab a pautas de QT infusional o tipo CHOP ha sido demostrada en otros estudios, y ello sugiere que los pacientes infectados por el VIH pueden también beneficiarse del tratamiento con rituximab al igual que los pacientes no inmunocomprometidos. (Tirelli et al, 2002; Spina et al, 2005b; Boue et al, 2006; Dunleavy et al, 2008; Oriol et al, 2008; Sparano et al, 2010; Barta et al, 2011). Un estudio previo realizado por el grupo PETHEMA sugería un posible beneficio de la inmuoquimioterapia en el tratamiento del LB en pacientes con LB infectados por el VIH, con una tasa de RC del 84% y una SG a los 2 años del 73% (95%CI 54-92%), no significativamente diferente de la obtenida por los pacientes no inmunodeprimidos, aunque la toxicidad (mucositis e infecciones grado 3-4) fue mayor en los pacientes infectados por el VIH a pesar de una toxicidad hematológica similar (Oriol et al, 2008).

Sin embargo, todas estas series mencionadas de pacientes con LB asociado a la infección por el VIH tratadas con inmunoterapia son pequeñas y, en algunas, el análisis es retrospectivo, por lo que estas conclusiones deben ser confirmadas en muestras con un mayor número de pacientes y un seguimiento más largo. (Tablas 3 y 4, Figuras 2, 3 y 4).

Tabla 3. Principales resultados de las pautas de quimioterapia asociada al tratamiento antiretroviral de gran actividad y rituximab en linfomas no Hodgkin asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

AUTOR (AÑO)	ESQUEMA	n	RC (%)	SLE (%)	SG (%)
Boue (2006)	R-CHOP	61	77	69	75
Ribera (2008)	R-CHOP	81	69	77	56
Spina (2005b)	R-CDE	71	70	59	–
Kaplan (2005)	R-CHOP ¹	99	58	45s ²	139s ²
Sparano (2010)	R-EPOCH EPOCH-R	55 55	73 55	75 71	70 67

RC: remisión completa; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona; R-CDE: rituximab y pauta infusional de ciclofosfamida, adriamicina y etopósido; ¹Brazo de estudio aleatorizado con CHOP; s: semanas; ²Mediana; R-EPOCH: etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina (y rituximab concomitante); EPOCH-R: etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina (y rituximab secuencial)

Tabla 4. Principales resultados de las pautas de quimioterapia específicas para el linfoma de Burkitt asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

AUTOR (AÑO)	PAUTA	n	RC (%)	SLE (%)	SG (%)
Astrow (2003)	McMaster	23	39	36	–
Oriol (2003)	LAL-3/97	14	71	60	43
Thomas (2006)	R-Hyper-CVAD	31	86*	88 ^x	–
Oriol (2008)	Rituximab y bloques de quimioterapia a dosis altas	19	84	87	73
Montoto (2010)	CODOX-M/IVAC	30	70	75	52

*60% en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana; ^xIncluye pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y sin ella; RC: remisión completa; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global

Figura 2. Curva actuarial de supervivencia de los pacientes con linfoma/leucemia de Burkitt incluidos en el protocolo PETHEMA LAL-3/97, en función de la existencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

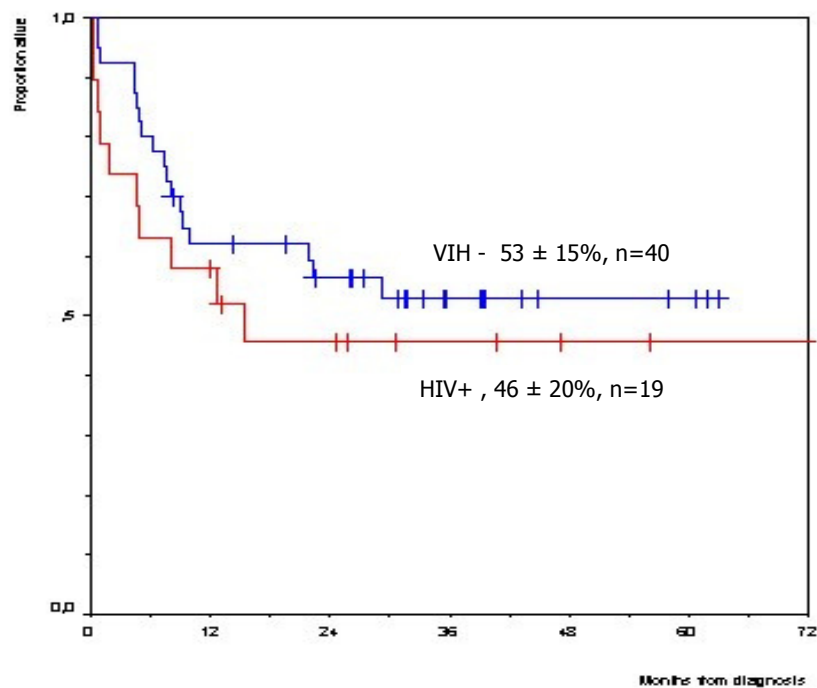


Figura 3. Curvas de supervivencia global de los pacientes con linfoma/leucemia de Burkitt e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tratados con el protocolo PETHEMA LAL3/97, en función de la respuesta virológica al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)

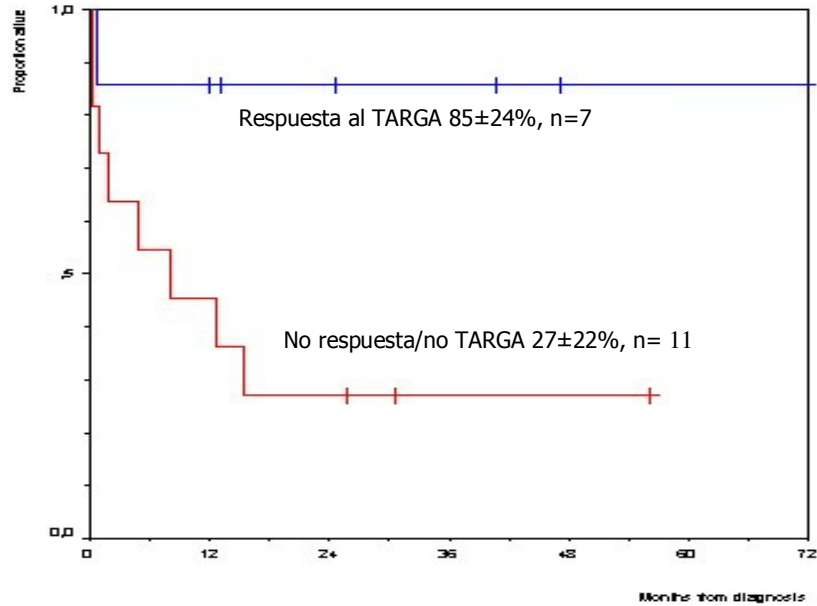
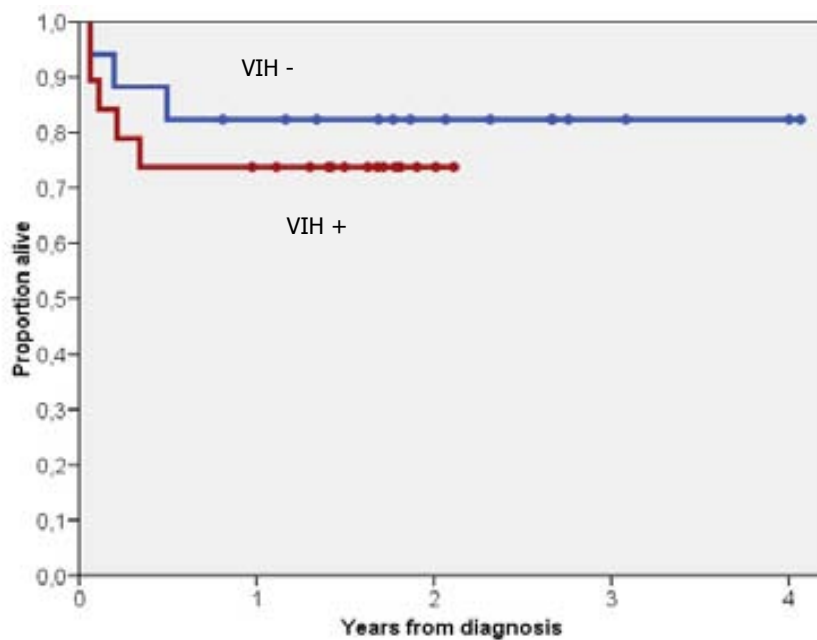


Figura 4. Curva actuarial de supervivencia de los pacientes con linfoma/leucemia de Burkitt incluidos en el protocolo BURKIMAB, y su comparación con los enfermos no infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)



III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

III.1 HIPÓTESIS

El LH y el LB asociados a la infección por el VIH se presentan en pacientes con un estado inmunológico menos deteriorado en comparación con el existente cuando se presentan otros tipos de linfoma, como el LBDCG, LPB o el LPC. De hecho, en la era del TARGA la incidencia de estos dos tipos de linfoma no ha disminuido tanto como lo han hecho otros. Ello justifica que se estudien de forma separada del resto de linfomas. Como consecuencia del TARGA el estado general de los pacientes es mejor y existe menor riesgo de que se presenten IO. Ello ha animado en los últimos años a tratar a estos enfermos con las mismas pautas de QT empleadas en los pacientes sin la infección por el VIH. Con ellas y siempre que exista respuesta al TARGA y se administre el tratamiento de soporte adecuado, cabe pensar que:

- 1- Los mismos tratamientos administrados a pacientes no inmunodeprimidos sean aplicables y eficaces en el LH y LB asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
- 2-Se puedan aplicar los mismos índices pronóstico empleados en pacientes no inmunodeprimidos y/o se puedan identificar factores pronósticos específicos .

III.2 OBJETIVOS

III.2.1 LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO EN ESTADIO AVANZADO ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Analizar en una serie de pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en estadio avanzado asociado a la infección por el VIH los resultados del tratamiento con ABVD y los factores pronósticos.

III.2.2 LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

III.2.2.1 Comparar los resultados del tratamiento de dos protocolos de QT específica intensiva (PETHEMA LAL3/97 y BURKIMAB) con los resultados del tratamiento con CHOP en España.

III.2.2.2 Efectuar un estudio conjunto de pacientes con LB asociado a la infección por el VIH tratados con el mismo protocolo en España (BURKIMAB) y Alemania (B-ALL/NHL2002), para analizar los resultados del tratamiento, la toxicidad y los factores pronósticos.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

Estos estudios se llevaron a cabo de acuerdo con las normas de buena práctica clínica de los grupos GESIDA, Grup d'Estudi dels Limfomes de Catalunya i Balears (GELCAB) y PETHEMA y fueron aprobados por los comités éticos de los centros participantes.

IV.1 COHORTES DE PACIENTES Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN

IV.1.1 LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO EN ESTADIO AVANZADO ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Entre enero de 1996 y diciembre de 2005 se analizaron retrospectivamente 62 pacientes con LH clásico en estadio avanzado (III y IV según el sistema de estadificación Ann Arbor) asociado a la infección por el VIH tratados con ABVD en 15 hospitales españoles.

IV.1.2 LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

IV.1.2.1 ESTUDIO COMPARATIVO DE PROTOCOLOS ESPECÍFICOS FRENTE A CHOP

Se compararon retrospectivamente dos grupos de pacientes: grupo A: pacientes diagnosticados de LB asociado a la infección por el VIH tratados con el esquema CHOP en 15 hospitales españoles entre los años 1996 y 2004, y grupo B: pacientes con LB asociado a la infección por el VIH tratados con dos protocolos consecutivos para LB (PETHEMA LAL3/97 y BURKIMAB). Este trabajo se realizó en 14 hospitales españoles entre los años 1997 y 2003, y 2004 y 2006, respectivamente. Aunque el último protocolo está todavía activo, solo se incluyeron pacientes diagnosticados hasta el año 2006 para asegurar un suficiente seguimiento de los pacientes.

IV.1.2.2 ESTUDIO HISPANO-ALEMÁN (BURKIMAB Y B-ALL/NHL2002)

Se estudiaron retrospectivamente dos Cohortes del Grupo PETHEMA y del *German HIV Lymphoma Cohort* tratados con el mismo protocolo en España (BURKIMAB) y Alemania (B-ALL/NHL2002). Los criterios de inclusión fueron: edad >15 años, infección por el VIH documentada, diagnóstico de LB confirmada por morfología y, siempre que fuera posible, marcadores inmunológicos y citogenética, positividad para CD20 y consentimiento informado por escrito. No hubo restricción para la inclusión por mal estado general o disfunción orgánica, si ello era debido al LB. El estudio se inició en septiembre de 2004 en España y en enero de 2005 en Alemania y fue cerrado para el seguimiento en diciembre de 2010.

IV.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

Se recogieron las siguientes características clínicas: edad, sexo, tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la infección por el VIH y el LH o LB, índice ECOG, presencia de signos B, cifras hemoperiféricas y de linfocitos CD4, TC de cuello, tórax y abdomen, medida de los diámetros de las lesiones y afección de médula ósea u otra afección extranodal. En particular, en el LH clásico se recogió retrospectivamente el subtipo histológico (predominio linfocítico, EN, CM, DL) y el índice IPS definido por el número de factores pronósticos adversos al diagnóstico (cifra de albúmina sérica <40 g/L, hemoglobina <105 g/L, sexo masculino, edad \geq 45 años, estadio IV, cifra de leucocitos \geq 15 $\times 10^9$ /L, cifra de linfocitos totales <0,6 $\times 10^9$ /L o <8% de los leucocitos, o ambas). Los pacientes fueron clasificados en dos grupos: índice IPS 0-3 frente a >3. Se analizó la tasa de RC, SG, SLEV y SLP. Por otro lado, en el LB se recogió si se trataba de un linfoma o de una leucemia de Burkitt, enfermedad voluminosa (definida como una masa tumoral de diámetro mayor de 10 cm), perfil bioquímico incluido la LDH, infiltración del SNC determinada mediante punción lumbar diagnóstica e índice pronóstico internacional ajustado por edad (IPIae) (*The International non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project*, 1993).

En relación a la infección por el VIH se recogieron los siguientes datos clínicos: actividad de riesgo (uso de drogas por vía i.v., heterosexual, homosexual/bisexual), diagnóstico previo de SIDA, TARGA administrado previamente o iniciado al diagnóstico del linfoma, cifra de linfocitos CD4 y CV al diagnóstico e IO durante el tratamiento.

IV.3 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LH/LB se realizó por biopsia en todos los casos y todos fueron clasificados de acuerdo con los criterios de la OMS (Harris et al, 1999) y de la FAB (*French-American-British Co-operate Leukaemia Group*) (para la leucemia de Burkitt) en cada centro. El estudio de extensión se realizó de acuerdo con el sistema Ann Arbor (Carbone et al, 1971). Se consideró leucemia de Burkitt si se observaban \geq 20% de células B maduras atípicas en la médula ósea. El estudio inmunofenotípico se realizó a partir de suspensiones celulares o tejido tumoral en cada institución y se definió como presencia de LB si eran positivos los marcadores CD10, CD19, CD20, CD22 y CD24 junto con la presencia de monoclonalidad de las Ig de superficie. Los estudios citogenéticos de la médula ósea, sangre periférica o de la masa tumoral fueron realizados en cada centro con el uso de métodos de cultivo directos y de estimulación corta (24-48 horas) con bandas G, según el *International System for Human Cytogenetics Guidelines* (ISCN, 1995). Se consideró el diagnóstico de LB cuando se identificaron la t(8;14), t(8;11) o t(2;8) o el reordenamiento de oncogén *C-MYC*. Se consideró que existía infiltración del SNC si se documentaba presencia de blastos en el LCR por citocentrífuga, parálisis de nervios craneales o parestesia no relacionada con la presencia de un tumor facial, signos clínicos de

compresión medular o una masa intracraneal.

La serología para VIH se determinó por medio de ensayo inmunoabsorbente enzimático y se confirmó por *Western blot* en todos los pacientes. Para el diagnóstico de SIDA se utilizó el sistema de clasificación revisada de los *Centers for Disease Control for HIV infection* (CDC, 1992). La CV se midió en cada centro participante.

IV.4 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD

Desde 1996 se inició la asociación de TARGA al tratamiento si los pacientes no lo estaban recibiendo en el momento del diagnóstico del linfoma, según las recomendaciones del Grupo GESIDA (Miralles et al, 2002). El TARGA consistió en, al menos, un IP o un ITINN junto con dos ITIAN (Hammer et al, 2006).

IV.5 TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA

IV.5.1 LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO EN ESTADIO AVANZADO ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

De acuerdo con la política de cada centro se planeó la administración de 6 a 8 ciclos de ABVD estándar (doxorubicina 25 mg/m² i.v., bleomicina 10 mg/m² i.v., vinblastina 6 mg/m² i.v., dacarbacina 375 mg/m² i.v.) los días 1 y 15 (en ciclos de 28 días).

IV.5.2 LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

En el estudio comparativo de tratamiento específico frente a CHOP la cohorte con CHOP recibió ciclofosfamida 750 mg/m² i.v. el día 1, doxorubicina 50 mg/m² i.v. el día 1, vincristina 1,4 mg/m² i.v. el día 1 y prednisona 60 mg/m² i.v. o p.o. los días 1 a 5, administrados cada 3 semanas durante 6 ciclos, con o sin la asociación de rituximab (375 mg/m² i.v. el primer día de cada ciclo).

Los protocolos PETHEMA LAL3/97 y BURKIMAB incluían una pre-fase con ciclofosfamida y prednisona seguido de 6 ciclos de QT que incluían metotrexato a altas dosis y citarabina en combinación con otros fármacos citotóxicos (tablas 5 y 6). El protocolo BURKIMAB fue adaptado del protocolo B-ALL/NHL2002 (*ClinicalTrials.gov identifiers NCT00199082 and NCT00388193*) del GMALL, protocolo que, a la vez, derivaba de un estudio previo del mismo grupo (Hoelzer et al, 1996; Hoelzer et al, 2007). En estos dos protocolos (BURKIMAB y B-ALL/NHL2002) se iniciaba cada ciclo de QT con una dosis estándar de rituximab. De acuerdo con el protocolo del GMALL, los pacientes con estadio II con masa voluminosa o en estadios III-IV y con edad <55 años recibían dos ciclos A, B y C, mientras que los pacientes con edad ≥55 años recibían 3

ciclos alternantes A y B, completándose un total de 6 ciclos en cada grupo de edad y la dosis de metotrexato se redujo entre un tercio y la mitad. Los pacientes con estadio I-II sin masa voluminosa recibían sólo 4 ciclos de tratamiento. Los ciclos se administraron en intervalos de 3 semanas (ciclos A y B) y en intervalos de 4 semanas (ciclo C). Se administraban dos dosis adicionales de rituximab a las 3 y 6 semanas tras el sexto ciclo, en los pacientes en estadio III-IV en RC. La profilaxis del SNC incluía 8 dosis de TIT. En el estudio hispano-alemán se consideró que el tratamiento fue administrado con éxito si el paciente recibió al menos un 80% de los ciclos planeados.

Tabla 5. Protocolo de tratamiento de PETHEMA LAL3/97

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	DÍA
Pre-fase			
Ciclofosfamida	200 mg/m ²	i.v.	1-5
Prednisona	60 mg/m ²	i.v.	1-5
Tratamiento A (inducción y consolidación, ciclos 2,4 y 6)			
Vincristina	2 mg	i.v.	1
Metotrexato	3 g/m ² en 24h ¹	i.v.	1
Ifosfamida	800 mg/m ²	i.v.	1-5
Dexametasona	10 mg/m ² d	i.v./p.o.	1-5
Tenipósido	100 mg/m ²	i.v.	4-5
Citarabina	150 mg/m ² /12h	i.v.	4-5
Tratamiento B (ciclos de consolidación 1,3,5 y 7)			
Vincristina	2 mg	i.v.	1
Metotrexato	3 g/m ² en 24h ¹	i.v.	1
Ciclofosfamida	200 mg/m ²	i.v.	1-5
Dexametasona	10 mg/m ² d	i.v./p.o.	1-5
Doxorubicina	25 mg/m ²	i.v.	4-5
Citarabina	150 mg/m ² /12h	i.v.	4-5
Profilaxis de la infiltración del SNC			
Días 1 y 5 de cada ciclo y el día 1 de la pre-fase en el ciclo de inducción: metotrexato 12 mg, citarabina 30 mg e hidrocortisona 20 mg (intratecal)			

i.v.: vía intravenosa; ¹Leucovorin calcio: 75 mg/m² i.v. 12 horas tras la finalización del metotrexato, 30 mg/m² i.v. 3 horas más tarde y a continuación 10 mg/m² i.v. cada 6 horas hasta que los niveles de metotrexato fueran <0,2/μL más dos dosis adicionales; p.o.: vía oral

Tabla 6. protocolo de tratamiento BURKIMAB

DÍA	FÁRMACO	DOSIS	MODO DE ADMINISTRACIÓN
Pre-fase			
1-5	Ciclofosfamida	200 mg/m ²	i.v. en 1 hora
1-5	Prednisona	60 mg/m ²	i.v. bolus
Ciclo A			
7	Rituximab	375 mg/m ²	i.v. infusión progresiva (4 h)
8	Vincristina	2 mg (dosis máxima)	i.v. bolus día 1
8	Metotrexato	1500 mg/m ²	i.v. en 24 hora ^{a,b}
8-12	Ifosfamida	800 mg/m ²	i.v. en 1 hora
8-12	Dexametasona	10 mg/ m ²	i.v. en bolus
11-12	Tenipósido (VM26)	100 mg/m ²	i.v. en 1 hora
11-12	Citarabina	150 mg/m ²	i.v. en 1 hora/12 horas
Ciclo B			
28	Rituximab	375 mg/m ²	i.v. infusión progresiva (4 horas)
29	Vincristina	2 mg (dosis máxima)	i.v. bolus día 1
29	Metotrexato	1500 mg/m ²	i.v. en 24 horas
29-33	Ciclofosfamida	200 mg/m ²	i.v. en 1 hora
29-33	Dexametasona	10 mg/ m ²	i.v. en bolus
32-33	Doxorubicina	25 mg/m ²	i.v. en 15 minutos
Ciclo C			
49	Rituximab	375 mg/m ²	i.v. infusión progresiva (4 horas)
50	Vindesina	3 mg/m ² (dosis máxima 5 mg)	i.v. bolus
50	Metotrexato	1500 mg/m ²	i.v. en 24 horas ^a
50-54	Dexametasona	10 mg/ m ²	i.v. bolus
53-54	Etopósido (VP16)	250 mg/m ²	i.v. en 1 hora
54	Citarabina	2000 mg/m ²	i.v. en 3 horas/12 horas
Profilaxis de la infiltración del sistema nervioso central			
1-8-12-29-33	Metotrexato	15 mg	intratecal
	Citarabina	40 mg	
	Dexametasona	20 mg	

i.v.: intravenosa; Ciclos A a C se repetían entre los días 77 a 124 hasta completar 6 ciclos de tratamiento. Tras la pre-fase se administraban 8 dosis de tratamiento intratecal como profilaxis de la infiltración del sistema nervioso central. Tras la finalización de los ciclos de tratamiento, se administraban dos dosis de rituximab (semanas 21 a 24, a dosis estándar) por un total de 8 dosis de rituximab. ¹Rescate con ácido fólico a partir de las 12 h de la finalización de la infusión. ²Entre la mitad y un tercio en pacientes >55 años. En cada ciclo se permitía el uso de factores de crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF) a partir de una cifra de neutrófilos < 0,5 x10⁹/L hasta su recuperación

IV.6 TRATAMIENTO DE SOPORTE

Los pacientes recibieron trimetoprima-sulfametoxazol (160/800 mg p.o.) tres veces por semana o pentamidina en aerosol (300 mg cada 28 días) como profilaxis de la infección por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con cifra de linfocitos CD4 por debajo de 200/ μ L. El uso de G-CSF (5 μ g/Kg y día por vía subcutánea), hospitalización, profilaxis y actitud ante la presencia de infecciones y el tratamiento de soporte se realizó de acuerdo con las prácticas institucionales de cada centro. En la pre-fase y el primer ciclo de tratamiento del LB se administró hidratación para reducir el riesgo de SLT. En pacientes con factores de riesgo (enfermedad voluminosa, LDH elevada, ácido úrico >8 mg/dL o insuficiencia renal) se recomendaba la administración de rasburicasa (0,2 mg/Kg y día i.v. durante 3-5 días). En pacientes con creatinina sérica >2mg/dL o bilirrubina >2mg/dL, la dosis de metotrexato se debía reducir a 0,5 g/m² y se aumentaba según la tolerancia en los ciclos siguientes. No se recomendaba la reducción de dosis basada en el grado de mielodepresión en el ciclo previo, pero se permitía la reducción de la dosis de metotrexato, citarabina y vincristina en presencia de mucositis, hepatotoxicidad o síntomas sensoriales graves en los ciclos previos. Se administró radioterapia en campo afecto tras la QT si existía masa voluminosa al diagnóstico o una masa residual tras la finalización de la QT.

IV.7 CRITERIOS DE RESPUESTA

Se consideró RC a la falta de evidencia de linfoma al final del tratamiento de duración al menos un mes tras la finalización de la QT. La remisión parcial (RP) implicaba una reducción de >50% en la suma del producto de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles. Se consideró como enfermedad progresiva (EP) al incremento de >25% en el tamaño de las lesiones. Ambas RP y EP fueron consideradas como fracaso de tratamiento si estaban presentes en las evaluaciones tras la finalización del tratamiento. Para los casos de leucemia de Burkitt se consideró RC cuando existía <5% de blastos en una medula ósea normocelular asociado a recuperación hemoperiférica y completa resolución de la enfermedad extramedular determinada por exploración física, estudios de imagen y citología del LCR. La recidiva se definió como la presencia de linfoma en un paciente que estaba en RC al menos durante dos meses.

En el LB, la RC se evaluó tras 2 ciclos de QT intensiva y específica y tras la finalización de los 6 ciclos. La categoría RC "no confirmada" de acuerdo con los criterios estándar se aceptaba sólo durante la primera evaluación (tras dos ciclos de QT en los protocolos BURKIMAB y B-ALL/NHL2002) pero no en evaluaciones tras la finalización del tratamiento. Se definió como muerte en inducción como la muerte en las primeras 4 semanas (en el estudio que comparaba tratamientos específicos frente a CHOP) y 8 semanas (durante los 2 primeros ciclos antes de la primera evaluación de la respuesta en los protocolos BURKIMAB y B-ALL/NHL2002). Se consideró fracaso del tratamiento cuando un paciente sobrevivía al tratamiento de inducción

pero no conseguía la RP tras dos ciclos o la RC tras 4, y la recidiva se definió como la reaparición de la enfermedad en cualquier localización tras al menos dos meses de RC documentada. Se definió como muerte asociada al tratamiento las muertes ocurridas durante los 30 primeros días de tratamiento por otras causas diferentes al linfoma y que se atribuían al tratamiento. Se evaluó la toxicidad de acuerdo con los criterios del *National Cancer Institute* (Version 3.0). Se evaluó la respuesta al tratamiento tras 2 ciclos y en la mayoría de pacientes al mes de la finalización del tratamiento.

Los pacientes fueron re-estadificados de acuerdo con los criterios de Cheson (Cheson et al, 1999, Cheson et al, 2007). Las evaluaciones secuenciales incluían exploración física, cifras hemoperiféricas, perfil de función renal y hepática, cifra de linfocitos CD4, CV, estudio de médula ósea (si estaba afectada al diagnóstico) y TC de las zonas afectadas al inicio. Los pacientes en RC fueron evaluados cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo y de forma anual posteriormente.

Se consideró como SG al periodo de tiempo entre la fecha de diagnóstico y la fecha de muerte o del último seguimiento del paciente. La SLE se definió como el periodo de tiempo entre la RC documentada y la recidiva de la enfermedad, la muerte por cualquier causa o el último control en remisión para los pacientes que no presentaron ningún evento. Se consideró SLP como el periodo de tiempo hasta la progresión o muerte por cualquier causa.

Se consideró que existía respuesta virológica al TARGA si las copias de ácido ribonucleico del VIH en suero estaban por debajo del límite de detección (de acuerdo con el nivel de referencia de cada centro) tras tratamiento con TARGA durante al menos 6 meses. Se consideró que existía respuesta inmunológica si se observaba un incremento de la cifra de linfocitos CD4 por encima de $100/\text{mm}^3$, y siempre por encima de $200/\text{mm}^3$, tras haber recibido TARGA al menos durante un periodo de 6 meses (Antinori et al, 2001). Se consideró retraso en el esquema de QT cuando se documentaba más de un 10% de retraso en uno o más ciclos durante el programa de tratamiento.

IV.8 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas para la serie global o por grupos, cuando fue necesario. Para las variables cualitativas se emplearon las frecuencias y porcentajes, no teniendo en cuenta en estos últimos los valores *missings*. Para las variables cuantitativas se calcularon los estadísticos: media, desviación estándar, mediana y extremos (mínimo y máximo).

Para realizar las comparaciones entre los grupos de estudio, en variables cualitativas se aplicó, según conviniera, el test de la ji Cuadrado o el test exacto de Fisher, y para variables cuantitativas se realizaron las pruebas bilaterales del test de la t de Student, U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis, según fuera apropiado. El análisis multivariado de los datos se realizó mediante modelos de regresión logística, aportando las *odds-ratio* (OR) y los

correspondientes intervalos de confianza del 95%.

Las estimaciones y las curvas para la SG, SLE y SLP, se calcularon mediante el método de Kaplan-Meier y la comparación entre grupos se realizó mediante el test *log-rank*. Para el análisis multivariado de la supervivencia, se utilizó el modelo de Cox de riesgos proporcionales (Kaplan et al, 1958; Peto et al, 1973; Cox, 1992). Se consideró significación estadística cuando la p era <0.05. Todo el análisis se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versión 15 para Windows.

V. RESULTADOS

V.1 LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO EN ESTADIO AVANZADO ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

V.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

La tabla 7 muestra las principales características relacionadas con la infección por el VIH y los parámetros del LH de los pacientes de la serie (Xicoy et al, 2007b). La mediana de edad de la serie fue de 37 años (extremos 24-61) y 54 pacientes (87%) eran varones. El diagnóstico previo de SIDA estaba presente en 29 pacientes (47%). La mediana de tiempo desde la infección por el VIH y el diagnóstico de LH fue de 5 años (extremos 0-10). La actividad de riesgo más frecuente (53%) para la adquisición de la infección por el VIH fue el uso de drogas por vía i.v. La mayoría de pacientes (75%) recibían TARGA en el momento del diagnóstico del LH con una mediana de 13 meses (extremos 1-109). Sin embargo, la mediana de la cifra de linfocitos CD4 al diagnóstico fue de 129/ μ L (extremos 5-1,209) y solo 11/56 pacientes estaban en respuesta virológica al diagnóstico del LH. El subtipo histológico de LH más frecuente fue la CM (41%). En 10 pacientes no se pudo determinar el subtipo histológico porque el diagnóstico se realizó en áreas extraganglionares. Cuarenta y dos por ciento de los pacientes tenían un índice de ECOG ≥ 2 y dos tercios estaban en estadio IV, con afección extraganglionar en 55% de los pacientes.

Tabla 7. Principales características de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y del linfoma de Hodgkin en los 62 pacientes de la serie

PARÁMETROS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA		n
Actividad de riesgo	Uso de drogas vía i.v.	33/62 (53%)
	Heterosexual	15/62 (24%)
	Homosexual/bisexual	13/62 (21%)
	Desconocido	1/62 (2%)
SIDA previo al LH		29/62 (47%)
Cifra de linfocitos CD4/ μ L	Al diagnóstico del LH ¹	129 (5-1,209)
	CD4<100/ μ L	22/62 (35%)
CV del VIH (copias/mL)	Al diagnóstico ¹	1,4 (0-3,9 x10 ⁵)
	Inferior al límite de cuantificación	11/56 (20%)
TARGA al diagnóstico del LH		47/62 (76%)
CARACTERÍSTICAS DEL LINFOMA DE HODGKIN		n
Subtipo histológico	Celularidad mixta	25/62 (41%)
	Esclerosis nodular	17/62 (27%)
	Depleción linfocitaria	10/62 (16%)
	No especificado	10/62 (16%)
Índice ECOG	0	6/53 (11%)
	1	25/53 (48%)
	2	17/53 (32%)
	3	4/53 (7%)
	4	1/53 (2%)
Signos B		55/62 (89%)
Afección de médula ósea		33/59 (56%)
Estadio Ann Arbor	I-II	21/62 (34%)
	III-IV	41/62 (66%)

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; i.v.: intravenosa; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; LH: Linfoma de Hodgkin; CV: carga viral; ¹: mediana (extremos); TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

V.1.2 RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA

La tabla 8 muestra los principales resultados del tratamiento con ABVD. Se administraron 6 ciclos a 42 pacientes y 8 ciclos a 9. El tratamiento planeado de 6-8 ciclos de ABVD se completó en el 82% de los pacientes. Las razones por las que no se completó el tratamiento fueron muerte por toxicidad en tres pacientes, resistencia en uno, muerte relacionada con la infección por el VIH y LH en tres y desconocida en 4 pacientes (todos ellos fueron retirados del protocolo tras haber recibido: un paciente tres ciclos, otro paciente 4 ciclos y dos pacientes 5 ciclos). De los 51 pacientes que completaron el esquema de tratamiento, se produjo un retraso en 21 (41%), principalmente debido a neutropenia. De los 8 pacientes en los que el tratamiento fracasó, tres murieron en inducción, dos debido a resistencia y tres relacionado con la infección por el VIH y el LH. Se consiguió la RC en 54 de 62 (87%) pacientes. Se administró G-CSF tras la QT en 10 de 50 (20%) pacientes. Las figuras 5 y 6 muestran las probabilidades de SG y SLE de la serie. Tras una mediana de seguimiento de 47 y 39 meses, la SG y SLE a los 5 años (intervalo de confianza-IC- 95%) fueron del 76% (65%-87%) y 71% (47%-95%), respectivamente.

Tabla 8. Tratamiento y respuesta al tratamiento en los 62 pacientes de la serie

		n
ABVD (6-8 ciclos completados)		51/62 (82%)
Radioterapia en campo afecto tras ABVD		3/62 (5%)
Resistencia		2/62 (3%)
Remisión completa		54/62 (87%)
Recidiva		6/54 (11%)
Muerte	En inducción	6*
	Resistencia	2 ^x
	Recidiva	3
	VIH	2
	Otros: accidente tráfico, neumonía	2
Mediana de seguimiento, meses (extremos)	SLE	39 (3-97)
	SG	47 (4-107)
Probabilidad de SLE a los 5 años, % (IC 95%)		71% (47-95)
Probabilidad de SG a los 5 años, % (IC 95%)		76 % (65-87)
Cambio en algún fármaco antirretroviral del TARGA		37/62 (60%)
Respuesta al TARGA	Viológica	27/40 (68%)
	Inmunológica	24/43 (56%)

ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina; *: sepsis por *Candida parapsilosis* (1 paciente), sepsis por *Staphylococcus epidermidis* (1 paciente), desconocido (1 paciente), eventos relacionados con el linfoma de Hodgkin y virus de la inmunodeficiencia humana (3 pacientes);^x: un paciente fue considerado resistente tras haber recibido 5 ciclos y el otro recibió los 6 ciclos planeados; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; SLE: supervivencia libre de enfermedad; IC: intervalo de confianza; SG: supervivencia global; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad

Figura 5: Supervivencia global de los 62 pacientes de la serie

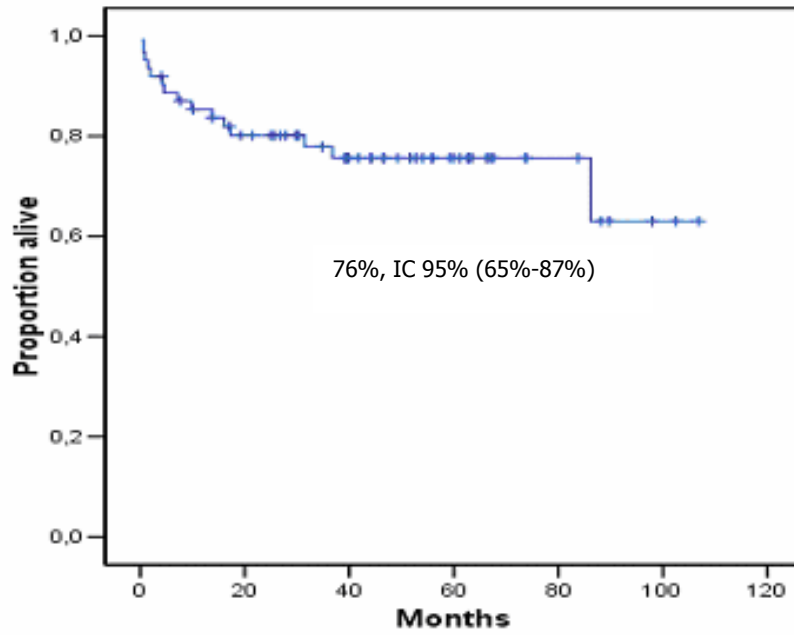
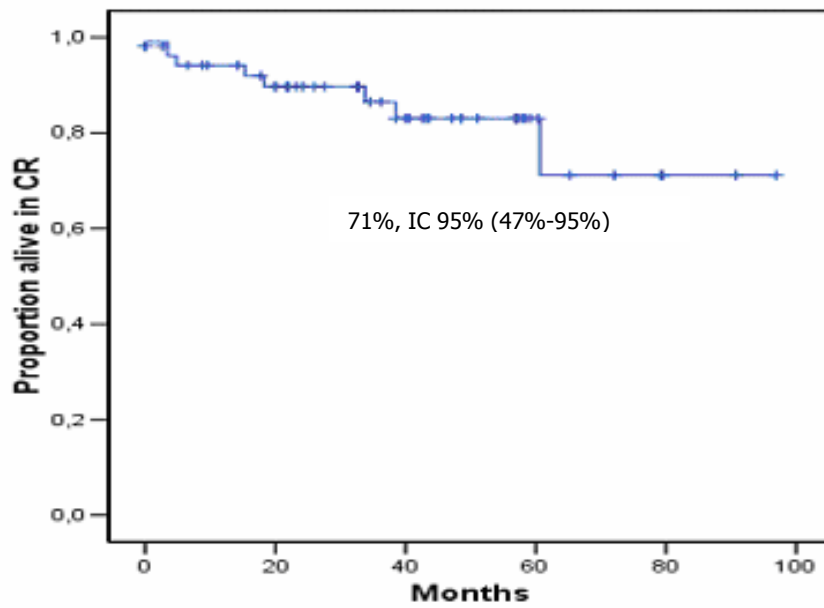


Figura 6. Supervivencia libre de enfermedad de los 54 pacientes de la serie que alcanzaron la remisión completa



V.1.3 FACTORES PRONÓSTICOS

La tabla 9 muestra los resultados del análisis univariado de los factores pronósticos para la obtención de la RC. En el presente estudio se observó respuesta virológica tras la finalización de la QT en 27 de los 40 (68%) pacientes evaluables y respuesta inmunológica en 24 de 43 (56%). Se observó una mejoría, aunque no estadísticamente significativa, de la SLE y SG en los pacientes que se hallaban en respuesta virológica (probabilidad de SLE a los 5 años (IC 95%) de 69% (38%-100%) en los no respondedores frente a 89% (78%-100%) en los respondedores, $p=0,156$ y probabilidad de SG a los 5 años (IC 95%) de 69% (39%-99%) en los no respondedores frente a 88% (76%-100%) en los respondedores, $p=0,385$), mientras que la respuesta inmunológica se asoció con una mejor SLE y SG (figuras 7 y 8). El retraso de la QT no tuvo una influencia significativa en la SLE ni en la SG.

Tabla 9. Análisis univariado de los factores pronósticos para alcanzar la remisión completa

VARIABLE	CATEGORÍA	n	RC	No RC	p
Edad (años)	<37	29	27 (93%)	2 (7%)	0,255
	>37	32	27 (84%)	5 (16%)	
Sexo	Varón	54	47 (87%)	7 (13%)	0,727
	Mujer	8	7 (88%)	1 (12%)	
Actividad de riesgo	Uso de drogas vía i.v.	33	28 (85%)	5 (15%)	0,777
	Homosexual/bisexual	13	11 (85%)	2 (15%)	
	Heterosexual	15	14 (93%)	1 (7%)	
	Desconocido	1	1 (100%)	0 (0%)	
SIDA previo a LH	Sí	29	24 (83%)	5 (17%)	0,282
	No	33	30 (91%)	3 (9%)	
CV del VIH indetectable (al diagnóstico)	Sí	21	17 (81%)	4 (19%)	0,230
	No	35	32 (91%)	3 (9%)	
Subtipo histológico	Celularidad mixta	25	23 (92%)	2 (8%)	0,438
	Esclerosis nodular	17	15 (88%)	2 (12%)	
	Depleción linfocitaria	10	9 (90%)	1 (10%)	
	No especificado	10	7 (70%)	3 (30%)	
Índice ECOG	0	6	6 (100%)	0 (0%)	0,436
	1	25	20 (80%)	5 (20%)	
	2	17	16 (94%)	1 (6%)	
	3	4	4 (100%)	0 (0%)	
	4	1	1 (100%)	0 (0%)	
Signos B	Sí	55	47 (85%)	8 (15%)	0,360
	No	7	7 (100%)	0 (0%)	
Afección extraganglionar	<2	34	30 (88%)	4 (12%)	0,663
	≥2	17	15 (88%)	2 (12%)	

RC: remisión completa; i.v.: intravenosa; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; LH: linfoma de Hodgkin; CV: Carga viral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

Tabla 9 (cont.). Análisis univariado de los factores pronósticos para alcanzar la remisión completa

VARIABLE	CATEGORÍA	n	RC	No RC	p
Afección de médula ósea	Sí	33	29 (88%)	4 (12%)	0,933
	No	26	23 (89%)	3 (11%)	
Estadio	III	21	19 (91%)	2 (9%)	0,447
	IV	41	35 (85%)	6 (15%)	
G-CSF	Sí	10	9 (90%)	1 (10%)	0,603
	No	40	37 (93%)	3 (7%)	
Radioterapia	Sí	3	3 (100%)	0 (0%)	0,681
	No	48	42 (87%)	6 (12%)	
Inicio del TARGA	Previo al LH	47	39 (83%)	8 (17%)	0,231
	Durante ABVD	14	14 (100%)	0 (0%)	
	Tras ABVD	1	1 (100%)	0 (0%)	
Cifra de linfocitos CD4	<200	36	30 (83%)	6 (17%)	0,438
	>200	26	24 (92%)	2 (8%)	
	<100	22	17 (78%)	5 (22%)	0,096
	>100	40	37 (93%)	3 (7%)	
Respuesta virológica	Sí	27	26 (96%)	1 (4%)	0,675
	No	13	13 (100%)	0 (0%)	
Respuesta inmunológica	Sí	24	24 (100%)	0 (0%)	0,442
	No	19	18 (95%)	1 (5%)	

G-CSF: factor de crecimiento estimulante de colonias granulocíticas; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina

Figura 7. Supervivencia global de acuerdo con la respuesta inmunológica

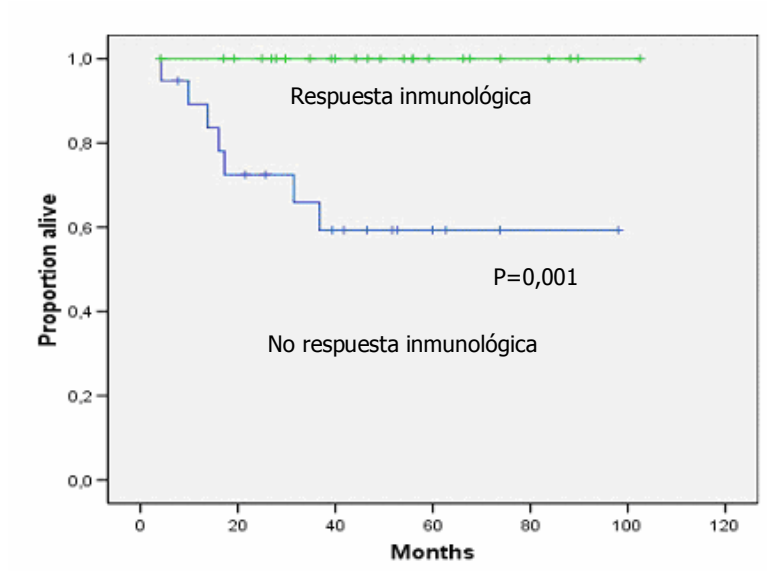
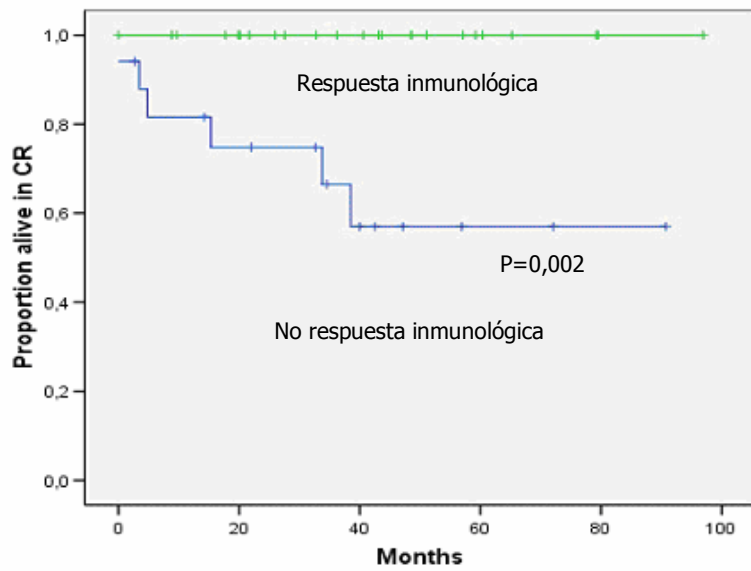


Figura 8. Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo con la respuesta inmunológica



Se disponía de todos los parámetros del IPS en 60 pacientes de la serie. Treinta y tres pacientes (55%) tenían un IPS de 0-3 y 27 (45%) pacientes un IPS >3. La tasa de RC fue del 91% en el grupo con un IPS de 0-3 comparado con un 81% en el grupo con IPS>3 ($p=0,240$). Las probabilidades de SG a los 5 años (IC 95%) fueron de 84% (71%-97%) y 63% (43%-83%) para los grupos con IPS de 0-3 e IPS >3, respectivamente ($p=0,060$) (figura 9), mientras que las probabilidades de SLE a los 5 años (IC 95%) fueron del 79% (63%-95%) y 63% (43%-83%) para los pacientes con un IPS de 0-3 y con un IPS >3, respectivamente, ($p=0,090$) (Figura 10). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SLP a los 5 años (IC 95%) (82% (67%-97%) frente a 83% (68%-98%), $p=0,650$). Cuando se compararon los índices IPS 0-2 ($n=15$) frente a >2 ($n=45$), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en la SG (85% frente a 70%, $p=0,260$) ni en la SLP (79% frente a 74%, $p=0,510$) (Xicoy et al, 2009).

Figura 9. Supervivencia global de acuerdo con el Índice Pronóstico Internacional (IPS)

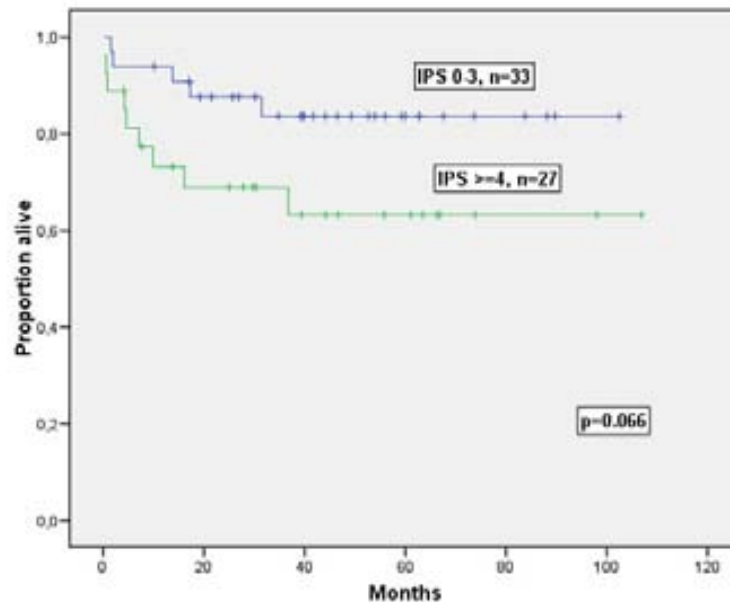
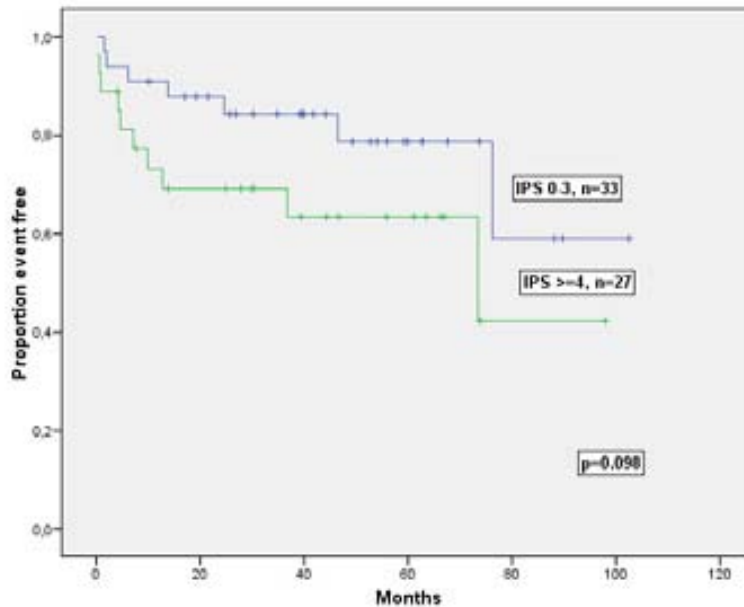


Figura 10. Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo con el Índice Pronóstico Internacional (IPS)



V.2 LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

V.2.1 ESTUDIO COMPARATIVO DE PROTOCOLOS ESPECÍFICOS FRENTE A CHOP

V.2.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

El Grupo A incluía 31 pacientes y el Grupo B 44 (Xicoy et al, 2010). La Tabla 10 muestra las características basales de los dos grupos de pacientes. Ambos grupos fueron comparables para las principales características clínicas y biológicas al diagnóstico, excepto para la actividad de riesgo (el uso de drogas por vía i.v. predominaba en el Grupo A y la bisexualidad en el Grupo B), TARGA administrado previo o al diagnóstico del linfoma (más frecuente en los pacientes del Grupo A), el subtipo de LB (la leucemia fue más frecuente en el Grupo A y el linfoma en el Grupo B), la enfermedad voluminosa y el número de áreas extraganglionares afectas (más frecuente en los pacientes del Grupo B). En el Grupo A, 29 pacientes recibieron CHOP y dos pacientes recibieron R-CHOP, mientras que en el Grupo B, 19 y 25 pacientes fueron incluidos en los protocolos PETHEMA LAL3/97 y BURKIMAB, respectivamente. Una CV indetectable al

diagnóstico estaba presente en 6/23 (26%) en el Grupo A y 8/35 (23%) en el Grupo B. La frecuencia de afección extraganglionar y del SNC fue del 55% y 3% en el Grupo A frente a 27% y 9% en el grupo B, respectivamente.

Tabla 10. Características basales de los pacientes

		GRUPO A	GRUPO B	p
		n	n	
Datos demográficos				
Número de pacientes		31	44	
Mediana (extremos) edad (años)		38 (25-58)	40 (20-65)	0,921
Sexo varón		22/31 (71%)	39/44 (89%)	0,053
Parámetros de la infección por el VIH				
Actividad de riesgo	Uso de drogas vía i.v.	13/31 (42%)	3/44 (9%)	0,029
	Homosexual/bisexual	6/31 (19%)	8/44 (22%)	
	Heterosexual	11/31 (36%)	21/44 (60%)	
	Desconocido	1/31 (3%)	3/44 (9%)	
Cifra de linfocitos CD4/ μ L al diagnóstico del LB ¹		269,10 (218,20)	301,59 (247,58)	0,574
CV por debajo del límite de cuantificación		6/23 (26%)	8/35 (23%)	0,779
TARGA	No	0/31 (0%)	11/44 (25%)	0,003
	Previo/al diagnóstico del LB	31/31 (100%)	33/44 (75%)	

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana; i.v.: intravenosa; LB: Linfoma/leucemia de Burkitt; ¹Media (desviación estándar); CV: carga viral; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; SNC: sistema nervioso central; LDH: lactato deshidrogenasa

Tabla 10 (cont.). Características basales de los pacientes

		GRUPO A	GRUPO B	p
		n	n	
Parámetros del linfoma				
Subtipo	Linfoma	15/31 (48%)	33/44 (75%)	0,028
	Leucemia	16/31 (52%)	11/44 (25%)	
Índice ECOG	0-2	19/31 (61%)	35/44 (80%)	0,008
	3-4	12/31 (39%)	9/44 (20%)	
Signos B		21/31 (68%)	20/43 (47%)	0,007
Afección de médula ósea		16/29 (55%)	12/44 (27%)	0,016
Infiltración del SNC		1/31 (3%)	4/44 (9%)	0,397
Enfermedad voluminosa		3/31 (10%)	19/44 (43%)	0,002
LDH>480 U/L		22/31 (73%)	33/44 (79%)	0,606
Áreas extraganglionares afectas	0-2	31/31 (100%)	38/44 (86%)	0,035
	≥2	0/31 (0%)	6/44 (14%)	
Estadio del LB	I-II	8/30 (27%)	8/43 (19%)	0,413
	III-IV	22/30 (73%)	35/43 (81%)	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; SNC: sistema nervioso central; LDH: lactato deshidrogenasa; LB: linfoma de Burkitt

V.2.1.2 RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA

La tabla 11 muestra los principales resultados del esquema CHOP/R-CHOP (Grupo A) y los dos protocolos de PETHEMA (Grupo B). Se consiguió la RC en 10 de 31 (32%) pacientes en el Grupo A y 28 de 44 (67%) pacientes del Grupo B ($p=0,005$). Las figuras 11 y 12 muestran las probabilidades de SLE y SG de la serie. Tras una mediana (extremos) de seguimiento de 70 (26-139) y 17 meses (1-134), la probabilidad de SLE (IC 95%) fue del 87% (64%-110%) en el Grupo A y 70% (51%-89%) en el Grupo B ($p=0,374$), y la SG a los 5 años (IC 95%) fue del 27% (10%-43%) en el Grupo A y 57% (40%-74%) en el Grupo B ($p=0,028$). El evento más frecuente en los pacientes del Grupo A fue la resistencia al tratamiento (15 pacientes, 48%), mientras que en el Grupo B lo fue la muerte en inducción (11 casos, 25%). Una vez se

conseguía la RC, la frecuencia de recidiva era baja en ambos grupos (0% frente a 18%) (Figura 11) así como la frecuencia de eventos relacionados con la infección por el VIH. En concreto, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de IO entre los dos grupos (29% frente a 30%, $p=0,911$). En relación al uso del TARGA y rituximab independientemente del brazo de tratamiento, no se encontraron diferencias significativas en términos de RC, SG y SLE, aunque se observó una tendencia a mejor SG con la asociación de rituximab ($p=0,066$). El análisis de regresión logística mostró que el tratamiento específico se asociaba con una probabilidad casi 4 veces superior de conseguir la RC (OR 3,92, IC 95% [1,47-10,42], $p=0,006$). Por otro lado, el análisis de regresión múltiple de Cox también mostró que el tratamiento específico se asociaba con una mejor SG (OR 1,99, IC 95% [1,06-2.73], $p=0,032$).

Tabla 11. Respuesta al tratamiento y seguimiento

		GRUPO A (n=31)	GRUPO B (n=44)	p
Muerte en inducción		6/31 (19%)	11/43 (25%)	0,565
Resistencia		15/31 (48%)	4/43 (10%)	<0,001
RC		10/31 (32%)	28/43 (65%)	0,005
Recidiva		0/31 (0%)	5/28 (18%)	0,298
Muerte		23/31 (74%)	17/44 (39%)	0,002
	Linfoma	15	4	
	Toxicidad	6	11	
	Relacionada con el SIDA	1	2	
	No relacionada con el linfoma o la infección por el VIH	1	0	
Infecciones oportunistas		9/31 (29%)	13/44 (30%)	0,911
Mediana de seguimiento, meses (extremos)		70 (26-139)	17 (1-134)	
Probabilidad de SLE a los 5 años, % (IC 95%)		87% (64%-110%)	70% (51%-89%)	0,374
Probabilidad de SG a los 5 años % (IC 95%)		27% (10%-43%)	57% (40%-74%)	0,028

RC: remisión completa; SIDA; síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; IC: intervalo de confianza; SG: supervivencia global

Figura 11. Supervivencia libre de enfermedad en los Grupos A (CHOP) y B (tratamiento específico: PETHEMA LAL3/97 y BURKIMAB)

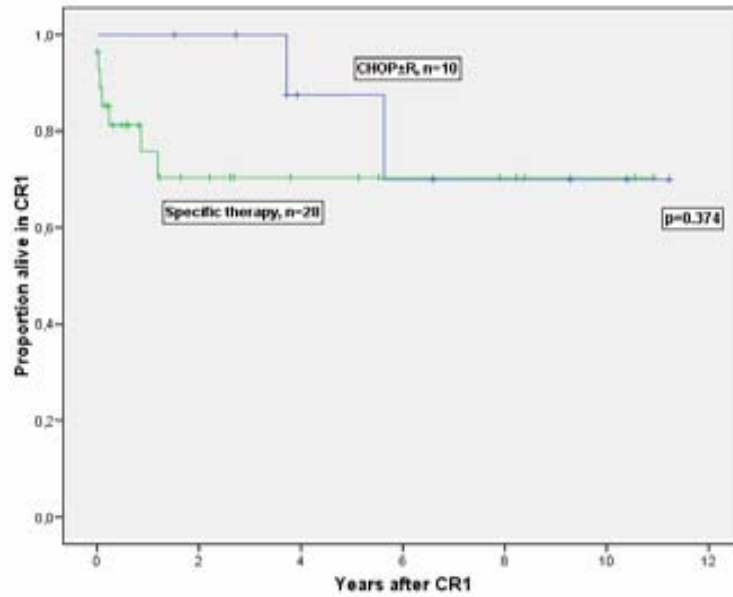
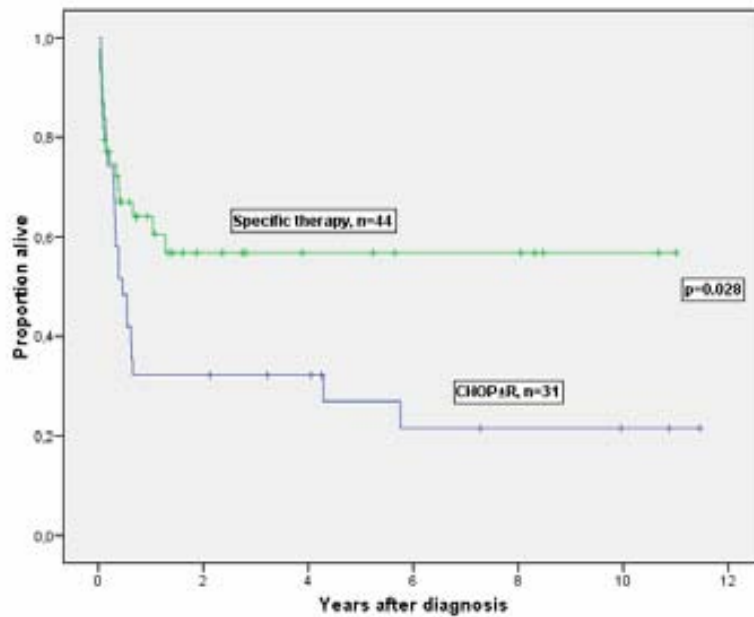


Figura 12. Supervivencia global en los Grupos A (CHOP) y B (tratamiento específico: PETHEMA LAL3/97 y BURKIMAB)



V.2.2 ESTUDIO HISPANO-ALEMÁN (BURKIMAB Y B-ALL/NHL2002)

V.2.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Se registraron 42 pacientes en 12 centros alemanes y 39 en 12 centros españoles. El último paciente incluido completó el tratamiento en diciembre de 2010. La tabla 12 muestra las características basales de los dos grupos de pacientes. Sesenta y nueve pacientes tenían una edad <55 años. Ambas cohortes fueron comparables para los principales parámetros clínicos y biológicos al diagnóstico (sexo, edad, IPIae, estadio, afección extraganglionar, cifra de LDH, enfermedad voluminosa, índice ECOG, cifra de linfocitos CD4 y CV del VIH) excepto un mayor intervalo de tiempo transcurrido desde la detección de la infección por el VIH al diagnóstico del LB (media [desviación estándar] 7,2 [6,6] años frente a 4,4 [5,7] años, $p=0,025$) y mayor uso del TARGA antes del diagnóstico del linfoma (69% pacientes frente a 43% pacientes, $p=0,024$) en la cohorte española. Se determinó un índice IPIae alto y estadio III-IV en el 82% y 87% de los pacientes de la cohorte española, respectivamente, y en el 62% y 68% de los pacientes de la cohorte alemana, respectivamente.

Tabla 12: características iniciales de los pacientes de ambas cohortes

		ESPAÑA (n =39)	ALEMANIA (n =42)	P	GLOBAL (n =81)
Sexo, varón n (%)		33/39 (85%)	41/42 (98%)	0,054	74/81 (91%)
Edad, mediana (mínima; máxima)		42 (20-59)	43 (27-69)	0,320	43 (20-69)
IPIae (%)	Bajo-Intermedio	7/39 (18%)	15/40 (38%)	0,078	22/79 (28%)
	Intermedio-Alto	32/39 (82%)	25/40 (62%)		57/79 (72%)
Estadio, n (%)	I o II	5/39 (13%)	13/41 (32%)	0,061	18/80 (23%)
	III o IV	34/39 (87%)	28/41 (68%)		62/80 (77%)
Afección extraganglionar (≥2 áreas), n (%)		17/39 (44%)	12/41 (29%)	0,250	29/80 (36%)
LDH elevada, n (%)		30/39 (77%)	27/41 (66%)	0,328	57/80 (71%)
Enfermedad voluminosa, n (%)		12/38 (32%)	5/27 (19%)	0,268	17/65 (26%)
Índice ECOG , n (%)	≤2	21/39 (54%)	23/42 (55%)	0,990	44/81 (54%)
	>2	18/39 (46%)	19/42 (45%)		37/81 (46%)
Linfocitos CD4/μL, media (DE)		232 (241)	308 (228)	0,150	272 (236)
CV<50 copias/mL, n (%)		9/38 (24%)	12/39 (31%)	0,610	21/77 (27%)
TARGA previo al diagnóstico LB, n (%)		27/39 (69%)	17/40 (43%)	0,024	44/79 (56%)
Tiempo (en años) entre el diagnóstico del VIH y el del LB, media (DE)		7,2 (6,6)	4,4 (5,7)	0,025	5,7 (6,3)

IPIae: Índice Pronóstico Internacional ajustado por edad; LDH: Lactato deshidrogenasa; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; DE: desviación estándar; CV: carga viral; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; LB: linfoma/leucemia de Burkitt; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

V.2.2.2. RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA

La tabla 13 muestra los principales resultados de la serie global de cada cohorte. Entre los 81 pacientes evaluables, 65 (80%) consiguieron la RC y 15 pacientes (18,5%) murieron. En la serie global, 9 (11%) pacientes murieron en inducción. Todas las muertes tempranas se produjeron debido a una infección grave, con infección fúngica sistémica en tres casos (*Scedosporium prolificans*, *Geotricum capitatum* y *Candida albicans*), shock séptico en 5 pacientes y neumonía bilateral en uno. Siete pacientes (9%) fueron resistentes al tratamiento. La proporción de pacientes que recibieron el tratamiento planeado fue del 71%. De los pacientes que consiguieron la RC, 11 (19%) no completaron los ciclos planeados. La toxicidad fue causa de interrupción del tratamiento en 5 casos y los 6 pacientes restantes murieron en RC, debido a infección en todos los casos (*Aspergillus spp.* en dos casos, sepsis por un gram-negativo-*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*- en tres casos y sepsis de origen desconocido en el paciente restante). No se atribuyó ninguna muerte a eventos relacionados con la infección por el VIH en los pacientes que completaron el tratamiento. Tras una mediana (extremos) de seguimiento de 3 (0,5-5) años sólo se documentó una recidiva (en el SNC). La probabilidad de SG de la serie a los 4 años (IC 95%) fue del 72% (62%-82%) (Figura 13) y la probabilidad de SLE a los 4 años (IC 95%) fue del 89% (81%-97%) (Figura 14), sin diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes de pacientes.

Tabla 13. Resultados del tratamiento en los pacientes de ambas cohortes¹

VARIABLE	COHORTE ESPAÑOLA (n=39)	COHORTE ALEMANA (n=42)	GLOBAL (n=81)
Pacientes evaluables	39	42	81
Remisión completa	32 (82%)	33 (79%)	65 (80%)
Fracaso	2 (5%)	5 (12%)	7 (9%)
Recaída	1 (3%)	0	1 (1%)
Muertes (global)	13 (33%) ²	9 (21%) ²	22 (27%)
Muerte en inducción	5 (13%)	4 (10%)	9 (11%)
Muerte en remisión	5 (13%)	1 (3%)	6 (7%)

¹Mediana de seguimiento global (extremos) 3 años (0,5-5 años): 4 (0,5-5) años cohorte española, frente a 2,5 (0,5- 5) años cohorte alemana, p=0,11); ²Incluye muerte de pacientes en recidiva o con fracaso del tratamiento

Figura 13. Supervivencia global de los 81 pacientes de la serie

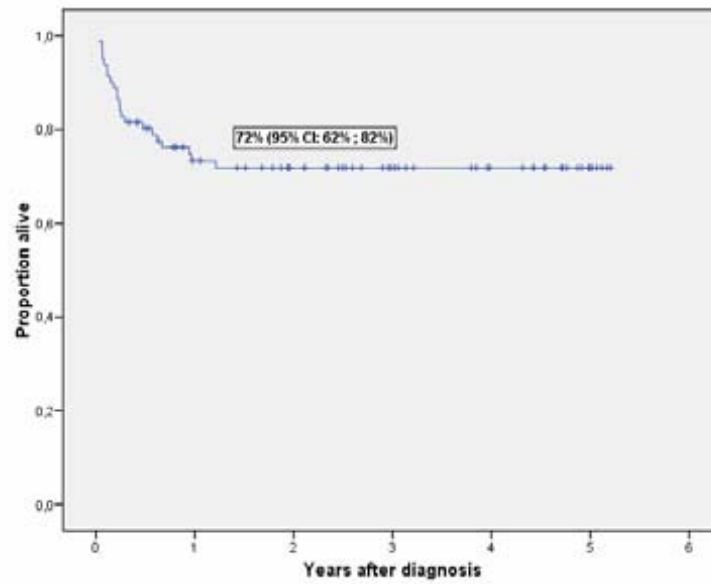
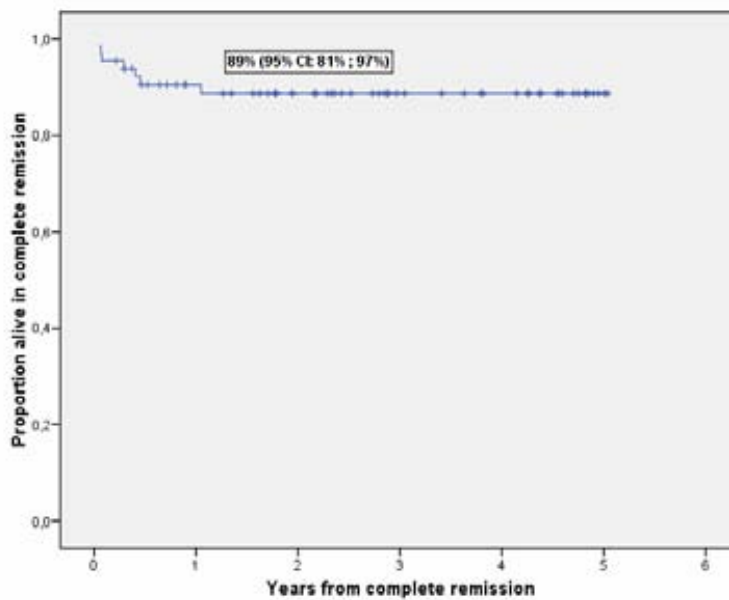


Figura 14. Supervivencia libre de enfermedad de los 65 pacientes que consiguieron la remisión completa



V.2.2.3. TOXICIDAD RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO

La tabla 14 muestra la incidencia de efectos adversos grado 3-4 en los pacientes con edad <55 y ≥55 años. En el primer grupo, se observó mielodepresión en casi todos los ciclos y la frecuencia de mucositis fue desde el 22% en los ciclos C al 42% en los ciclos B, mientras que se observó infección en el 46% de los ciclos A, en el 40% de los ciclos B y en 41% de los ciclos C. En pacientes con edad <55 años se observó reducción y/o retraso de la QT en el 18% de los 104 ciclos evaluables A, en el 34% de los 87 ciclos B y en el 35% de los ciclos C. En los pacientes con edad ≥55 años, se observó neutropenia y trombocitopenia en el 88% y 71% de los ciclos A y en el 94% y 31% de los ciclos B, respectivamente. La incidencia de mucositis grado III-IV fue desde el 11% (ciclos A) al 19% (ciclos B) y la de infección del 32% en los ciclos A al 13% en los ciclos B.

Tabla 14. Efectos adversos grado 3-4 en pacientes <55 años y ≥55 años

	CICLOS A		CICLOS B		CICLOS C	
	<55 AÑOS	≥55 AÑOS	<55 AÑOS	≥55 AÑOS	<55 AÑOS	≥55 AÑOS
Número de ciclos	105	19	86	16	79	-
Neutropenia	92/94 (98%)	15/17 (88%)	65/76 (86%)	15/16 (94%)	63/68 (93%)	-
Días (mediana (extremos)	8 (1-24)	4 (3-7)	5 (1-19)	4 (1-7)	6 (1-17)	
Trombocitopenia	77/96 (80%)	12/17 (71%)	52/75 (70%)	5/16 (31%)	57/69 (83%)	-
días (mediana (extremos)	5 (1-20)	2 (1-2)	5 (1-22)	2 (2-5)	5 (1-31)	
Hepática	14/102 (14%)	0	3/82 (4%)	0	4/78 (5%)	-
Renal	3/103 (3%)	1/18 (6%)	1/84 (1%)	0	0	-
Neurológica	6/103 (6%)	1/18 (6%)	3/84 (4%)	0	2/77 (3%)	-
Digestiva	13/103 (13%)	0	6/82 (7%)	0	5/78 (6%)	-
Mucositis	36/103 (35%)	2/18 (11%)	36/86 (42%)	3/16 (19%)	17/78 (22%)	-
Hipersensibilidad	0	0	0	0	0	-
Síndrome de lisis tumoral	1/59 (2%)	0	0	0	0	-
Infección	48/105 (46%)	6/19 (32%)	34/86 (40%)	2/16 (13%)	32/79 (41%)	-

V.2.2.4 FACTORES PRONÓSTICOS

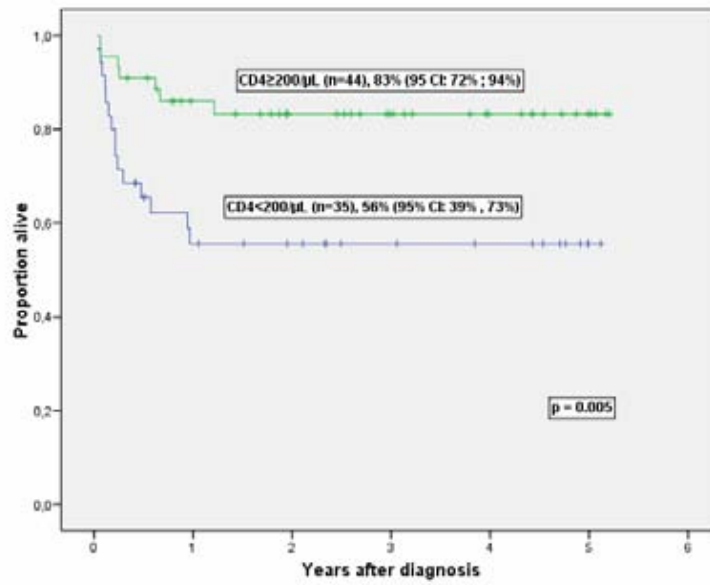
No se identificó ningún factor con influencia sobre la RC. Factores con influencia negativa en la SG fueron: cifra de linfocitos CD4 $<200/\mu\text{L}$, LDH elevada, ≥ 2 áreas extranodales afectas, índice ECOG >2 y afección de la médula ósea. En el análisis multivariado, sólo la cifra de linfocitos CD4 mantuvo su valor pronóstico para la mortalidad (Tabla 15, figura 15). La afección de la médula ósea fue el único parámetro con influencia negativa en la SLE en el análisis univariado y multivariado (tabla 16, figura 16). El índice ECOG fue el único parámetro con influencia en la muerte en inducción en el análisis univariado y multivariado (OR 11,9, IC 95% [1,4-99,9]) (tabla 17). Es de destacar que la edad no fue factor pronóstico para la muerte en inducción, RC, SLE ni SG.

Tabla 15. Supervivencia global (análisis univariado y multivariado)

SUPERVIVENCIA GLOBAL			ANÁLISIS UNIVARIADO		ANÁLISIS MULTIVARIADO			
Variable	Categoría	n	HR, IC 95%	p	HR, IC 95%	p		
Sexo	Varón	74	0,6 (0,2-2,2)	0,470				
	Mujer*	7						
Edad	<55 años	69	0,98 (0,3-3,3)	0,980				
	≥55 años*	12						
Cifra linfocitos CD4/ μ L	≥200*	44	3,3 (1,4-8,2)	0,009			3 (1,1-7,9)	0,028
	<200	35						
CV (copias/mL)	≥50	56	1,6 (0,6-4,9)	0,370				
	<50*	21						
Diagnóstico previo de SIDA	No	46	0,7 (0,3-1,7)	0,720				
	Sí*	34						
LDH, U/L	Normal	23	0,2 (0,5-0,9)	0,036	0,6 (0,1-3,2)	0,568		
	Elevada*	57						
Enfermedad voluminosa	No	48	1,03 (0,4-2,8)	0,963				
	Sí*	17						
Afección extraganglionar	<2 áreas	51	0,4 (0,2-0,9)	0,042	0,6 (0,2-1,5)	0,242		
	≥2 áreas*	29						
Índice ECOG	≤2	44	0,4 (0,2-0,9)	0,039	0,5 (0,2-1,3)	0,142		
	>2*	37						
Afección de médula ósea	No	52	0,3 (0,1-0,7)	0,006	0,6 (0,2-1,5)	0,229		
	Sí*	28						
Estadio Ann Arbor	I – II	18	0,1 (0,02-1,1)	0,057				
	III – IV*	62						
IPIae	Bajo-Intermedio	22	0,2 (0,1-1,01)	0,051				
	Intermedio-Alto	57						

*Categorías basales; HR: *Hazard Ratio*; IC: intervalo de confianza; CV: carga viral; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; LDH: lactato deshidrogenasa; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; IPIae: Índice Pronóstico Internacional ajustado por edad

Figura 15. Supervivencia global según la cifra de linfocitos CD4 $\geq 200/\mu\text{L}$ frente a $< 200/\mu\text{L}$ *



*Cifra de linfocitos CD4 no disponible en 2 pacientes

Tabla 16. Supervivencia libre de enfermedad (análisis univariado y multivariado)

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD			ANÁLISIS UNIVARIADO		ANÁLISIS MULTIVARIADO	
Variable	Categoría	n	HR, IC 95%	p	HR, IC 95%	p
Sexo	Varón	59	0,3 (0,1-1,3)	0,106		
	Mujer*	6				
Edad	<55 años	56	0,96 (0,1-7,9)	0,966		
	≥55 años*	9				
Cifra linfocitos CD4/μL	≥200*	40	2,6 (0,6-11,5)	0,215		
	<200	23				
CV (copias/mL)	≥50	43	0,9 (0,2-4,9)	0,949		
	<50*	18				
SIDA previo	No	37	0,3 (0,1-1,4)	0,126		
	Sí*	27				
LDH, U/L	Normal	22	0,3 (0,04-2,5)	0,259		
	Elevada*	42				
Enfermedad voluminosa	No	37	1,4 (0,2-12,6)	0,758		
	Sí*	13				
Afección extraganglionar	<2 áreas	43	0,3 (0,1-1,5)	0,161		
	≥2 áreas*	21				
Índice ECOG ¹	≤2	41	1,5 (0,3-7,6)	0,641		
	>2*	24				
Afección médula ósea	No	44	0,07 (0,01-0,6)	0,014	0,07 (0,01-0,6)	0,014
	Sí*	21				
Estadio Ann Arbor	I – II	17	0,03 (0-36,9)	0,335		
	III – IV*	47				
IPIae	Bajo-Intermedio	21	0,3 (0,04-2,8)	0,311		
	Intermedio-Alto*	42				

*categorías basales; HR: *Hazard Ratio*; IC: intervalo de confianza;; CV: carga viral; SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; LDH: lactato deshidrogenasa; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; IPIae: Índice Pronóstico Internacional ajustado por edad

Figura 16. Supervivencia libre de enfermedad según la afección de médula ósea en pacientes en remisión completa

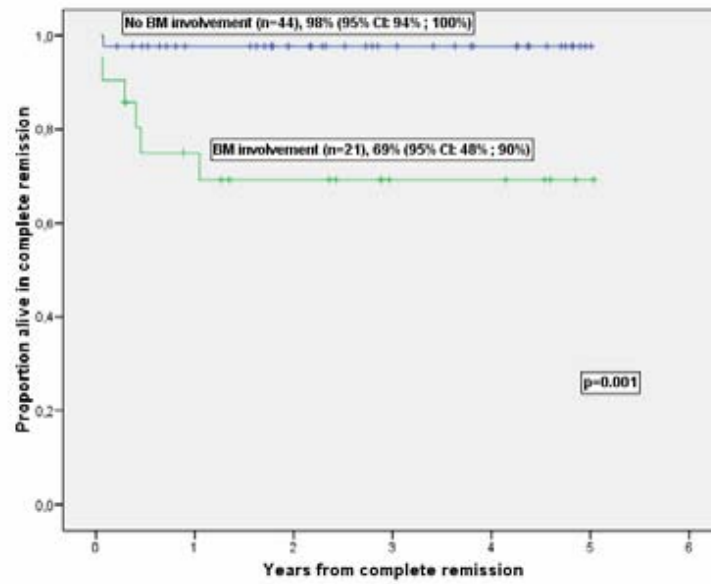


Tabla 17. Factores pronósticos para la muerte en inducción y remisión completa

		MUERTE EN INDUCCIÓN		REMISIÓN COMPLETA	
Variable	Categoría	Muerte/Total	P	RC/Total	P
Sexo	Varón	9/74	0,990	59/65	0,527
	Mujer	0/7		6/7	
Edad	<55 años	7/69	0,980	56/69	0,620
	≥55 años	2/12		9/10	
Cifra linfocitos CD4/μL	≥200	2/44	0,070	40/42	0,107
	<200	7/35		23/28	
CV (copias/mL)	≥50	7/56	0,990	43/49	0,665
	<50	2/20		17/18	
SIDA previo	No	5/46	0,990	37/41	0,990
	Si	4/34		27/30	
LDH, U/L	Normal	1/23	0,434	22/22	0,091
	Elevada	8/57		42/49	
Enfermedad voluminosa	No	6/48	0,990	37/42	0,990
	Si	2/17		13/15	
Afección extraganglionar	<2 áreas	4/51	0,273	43/47	0,682
	≥2 áreas	5/29		21/24	
Índice ECOG ¹	≤2	1/44	0,010	41/43	0,110
	>2	8/37		24/29	
Afección médula ósea	No	5/52	0,712	44/47	0,399
	Si	4/28		21/24	
Estadio Ann Arbor	I – II	0/18	0,197	17/18	0,670
	III – IV	9/62		47/53	
IPIae	Bajo-Intermedio	1/22	0,432	21/21	0,094
	Intermedio-Alto	8/57		42/49	

RC: remisión completa; CV: carga viral; SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; LDH: lactato deshidrogenasa; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; IPIae: Índice Pronóstico Internacional ajustado por edad; ¹Análisis de regresión logística: *Odds ratio* 11,9; intervalo de confianza 95% [1,4 ; 99,9]

VI.DISCUSIÓN

VI.1 LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO EN ESTADIO AVANZADO ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

VI.1.1 RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON ADRIAMICINA, BLEOMICINA, VINBLASTINA, DACARBACINA

Los resultados de esta Tesis Doctoral mostraron que en el LH asociado a infección por el VIH en estadio avanzado el uso del esquema de QT tipo ABVD estándar junto con TARGA era factible y que la respuesta al tratamiento era similar a la observada en otros estudios que emplean pautas de diferentes combinaciones de quimioterápicos (tabla 18). La respuesta inmunológica al TARGA tuvo una influencia positiva en la SLE y la SG. No nos consta que exista una serie tan amplia de LH en estadio avanzado asociado a la infección por el VIH tratada con ABVD y TARGA. La principal limitación del estudio fue su naturaleza retrospectiva y multicéntrica. Por esta razón, no se pudo descartar la existencia de un sesgo de selección (los 62 pacientes representaban el 75% de los casos de LH en estadio avanzado diagnosticados en los hospitales participantes en el mismo periodo de estudio) y la información sobre la toxicidad era limitada. Antes del uso generalizado del TARGA, los resultados del tratamiento del LH asociado a la infección por el VIH eran pobres. Errante et al (1994) llevaron a cabo un estudio aleatorizado en el que se aplicaba un esquema de dosis completa frente a dosis reducidas del esquema EBV junto con zidovudina (administrada desde el inicio del tratamiento frente a después del tercer ciclo) como tratamiento antirretroviral. La tasa de IO fue significativamente menor en los pacientes que recibieron dosis reducidas, aunque la SG no se modificó. El mismo grupo italiano llevo a cabo un estudio prospectivo no aleatorizado en el que se asoció prednisona a EBV (esquema EBVP) con zidovudina o dideoxinosina como tratamiento antirretroviral, junto con G-CSF. Se consiguió la RC en el 74% de los pacientes. Sin embargo, la tasa de recidivas fue elevada (38%) y la mediana de supervivencia fue de 6 meses, con una SG del 32% y una probabilidad de SLEV del 53% a los 36 meses (Errante et al, 1999). En la era del TARGA, varios estudios prospectivos han analizado la aplicabilidad y los resultados de QT con múltiples fármacos en el LH asociado a la infección por el VIH administrada concomitantemente con TARGA. Estas pautas incluyen el Standford V (Spina et al, 2002), BEACOPP (Hartmann et al, 2003) y VEBEP (Spina et al, 2005c). Todos ellos han demostrado ser factibles y altamente efectivos en el LH asociado a la infección por el VIH. Spina et al (2002, 2005c) evaluaron la aplicabilidad y los resultados del esquema Stanford V y, más recientemente, del esquema VEBEP. El esquema Stanford V mostró una toxicidad hematológica elevada (el 78% de los pacientes desarrollaron neutropenia grado 3 o 4), aunque el 69% de los pacientes pudieron completar el tratamiento sin reducción o retraso de las dosis. Un IPS >2 se asoció a una peor SG y SLP (Hasenclever et al, 1998). La SLE y SG a los 3 años fue del 76% y 83%,

respectivamente. En el estudio VEBEP, datos preliminares mostraron una alta tasa de RC (75%) y baja tasa de recidivas (10%), toxicidad moderada y excelentes probabilidades de SG y SLE (86% y 90% a los dos años, respectivamente). Hartmann et al (2003) publicaron una pequeña serie de 12 pacientes tratados con el esquema BEACOPP, 5 de los cuales recibían tratamiento antirretroviral (en los 5 pacientes reclutados antes de 1997 se discontinuó el tratamiento antirretroviral durante la QT). Se consiguió la RC en todos los pacientes y 8 de ellos pudieron completar el tratamiento. La toxicidad hematológica fue frecuente (neutropenia grado 3-4 en 75% de los pacientes). Tres de los 12 pacientes murieron durante el periodo de estudio. Las características clínicas de los pacientes de la presente serie fueron comparables a aquellos pacientes incluidos en los estudios previamente mencionados (tabla 18). Es de resaltar que, los pacientes del presente estudio estaban más inmunocomprometidos en el momento del diagnóstico del LH que en otros estudios, a pesar del uso del TARGA en el 76% de ellos. La mediana de linfocitos CD4 fue de 125/ μ L y solo el 37% de los pacientes tenían una CV por debajo del límite de detección en el momento del diagnóstico del LH. A pesar de ello, el 82% de los pacientes pudo completar el plan de tratamiento. En nuestro trabajo se observó una tasa de RC similar (87%) comparado con el 81% y 75% observado en los estudios con las pautas Standford V y VEBEP, respectivamente (Spina et al, 2002; Spina et al, 2005c). El porcentaje de recidivas fue más alto en el estudio con el esquema VEBEP (38% frente a 11% en nuestra serie). Mientras que en el estudio con el esquema Standford V el 69% de los pacientes completaron el plan de tratamiento sin ninguna reducción o retraso del mismo y 5 de 12 pacientes lo hicieron así en el estudio con el esquema BEACOPP, se produjo un retraso en la QT en el 41% de los pacientes en nuestra serie. Con respecto a la SG, los resultados del tratamiento con ABVD son similares a los de los estudios mencionados previamente.

Tabla 18. Estudios en pacientes con linfoma de Hodgkin e infección por el VIH tratados con quimioterapia

ESQUEMA	Standford V	BEACOPP	VEBEP	ABVD
REFERENCIA	2002	2003	2005	PRESENTE ESTUDIO
Número de pacientes	56	12	28	62
Mediana edad, años (extremos)	38 (28-64)	33 (22-49)	39 (D)	37 (24-61)
Estadio III-IV (%)	71	92	71	100
Signos B (%)	74	83	NS	89
Mediana de linfocitos CD4/ μ L (extremos)	238 (32-1,008)	205 (110-1,020)	257 (44-589)	129 (5-1,209)
Mediana de CV del VIH VIH (extremos)	3,400 (60-455,000)	16,846 (0-1,086,398)	9,402 (89-500,000)	14,000 (0-39,000)
Infección conocida por el VIH (%)	20	25	32	47
TARGA al diagnóstico	Si	Si	Si 25% pacientes	Si
G-CSF	Si	Si	ND	20% pacientes
RC (%)	81	100	75	87
Probabilidad SG % (años)	51 (3)	NA	86(2)	76(5)

Standford V: doxorubicina, vinblastina, mecloretamina, etopósido, vincristina, bleomicina y prednisona; BEACOPP: ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido, procarbazona, prednisona, bleomicina y vincristina; VEBEP: epirubicina, ciclofosfamida, vinorelbina, bleomicina y prednisona; ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina; D: desconocido; CV: carga viral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; G-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas; ND: no disponible; RC: remisión completa; SG: supervivencia global; NA: no aplicable

VI.1.2 FACTORES PRONÓSTICOS

La influencia del TARGA en el pronóstico de los linfomas asociados a la infección por el VIH ha sido estudiada por varios grupos. En los linfomas no hodgkinianos, Oriol et al (2005) demostraron una mejor SG en los pacientes infectados por el VIH tratados con un protocolo específico para LB, especialmente si los pacientes tenían respuesta virológica con el TARGA, y Navarro et al (2002) observaron una mayor tasa de RC, SG y SLE en el linfoma B difuso de célula grande cuando este se trataba con CHOP concomitantemente con TARGA. En este último

estudio, los pacientes en respuesta virológica con el TARGA (15 de los 25 casos evaluables) tenían una mejor supervivencia. En el ámbito del LH asociado a la infección por el VIH, dos estudios han evaluado la influencia de la respuesta al TARGA administrado junto con la QT. En primer lugar, nuestro grupo reportó una serie de 45 pacientes en quienes las tasas de RC, SG y SLE fueron significativamente mejores en los pacientes que tomaban TARGA comparado con los pacientes que no lo hacían, pero la influencia de la respuesta al TARGA no fue evaluada de forma específica (Ribera et al, 2002). El segundo estudio llevado a cabo por Hoffmann et al (2004), analizó la influencia del TARGA en la supervivencia de 57 pacientes con LH asociado a la infección por el VIH tratados con diferentes pautas de QT, incluido ABVD. Los factores que independientemente se asociaron con una mejor SG fueron la respuesta virológica y/o inmunológica al TARGA, junto con el hecho de alcanzar la RC y la edad ≤ 45 años. La respuesta virológica se analizó como marcador de respuesta al TARGA en la mayoría de los estudios previamente mencionados, y ello demostraba que tenía una influencia en la SG y la SLEV. Sin embargo, la respuesta al TARGA también puede evaluarse en términos de respuesta inmunológica, pero existen pocos datos sobre la influencia de este tipo de respuesta en los linfomas asociados a la infección por el VIH. Nuestro estudio se centró en ambas respuestas, virológica e inmunológica. No nos consta que exista un trabajo previo que demuestre que la respuesta inmunológica se asocia a una mejor SG y SLE en el LH asociado a la infección por el VIH. Además, la respuesta virológica demostró una mejor pero no estadísticamente significativa mejoría en la SLE y SG. Se especula sobre las razones por las que la respuesta al TARGA tiene una influencia positiva en la supervivencia de los LH y LNH asociados a la infección por el VIH. El control de la replicación viral podría disminuir la continua activación del sistema linfóide, que es uno de los factores involucrados en la linfomagénesis en el ámbito de la infección por el VIH (Gaidano et al, 1998). Por otro lado, la mejoría del estado inmunológico podría también jugar un papel mediante un incremento mantenido de la cifra de linfocitos CD4 podría controlar la re-emergencia de clones malignos.

A pesar del hecho de que ABVD es considerado el tratamiento estándar para el LH, existe sorprendentemente escasa información sobre su uso en el LH asociado a la infección por el VIH. En la era pre-TARGA, los resultados del tratamiento del LH asociado a la infección por el VIH con ABVD y G-CSF fueron decepcionantes, con menos de un 50% de tasa de RC, una mediana de SG de solo 1,5 años, y una alta tasa de neutropenia grave e IO, tal y como fue descrito por Levine et al (2000b). Más recientemente, con la asociación de TARGA y G-CSF al ABVD, se observaron unos resultados esperanzadores en una pequeña serie de 8 pacientes, con respuesta en todos ellos y una mediana de supervivencia de 43,5 meses, tal y como fue publicado por Gastaldi et al (2002). En el trabajo de la presente Tesis Doctoral se administró ABVD concomitantemente con el TARGA en todos los pacientes y el 20% recibieron G-CSF. Se completaron 6-8 ciclos en el 82% de los casos con solo un 10% de muertes en inducción y un número bajo de muertes relacionadas con la infección por el VIH. Se obtuvo una tasa elevada

de RC (87%) y solo 6 (11%) de los pacientes recayeron, lo cual confirma la eficacia de ABVD en estos pacientes. Nuestros resultados del tratamiento con ABVD en la era del TARGA confirman que el TARGA juega un importante papel en el enfoque terapéutico del LH asociado a la infección por el VIH, como se ha demostrado en estudios previos (Ribera et al, 2002; Hoffmann et al, 2004).

El IPS, índice pronóstico compuesto por 7 factores es útil para predecir el pronóstico del LH. En el modelo pronóstico del IPS cada factor adicional reducía el plateau de la SLP en un 8% y confería una reducción aproximada del 7% en la tasa de curación a los 5 años (Hasenclever et al, 1998). Pero los pacientes con LH asociado a la infección por el VIH fueron excluidos de este modelo pronóstico y la aplicabilidad del IPS en estos pacientes no había sido estudiada hasta ahora en profundidad. Un estudio realizado en una serie pequeña de 15 enfermos sugería que el IPS era aplicable al LH asociado a la infección por el VIH (Ribera et al, 2000). En un estudio realizado en pacientes con LH asociado a la infección por el VIH y tratados con el esquema Standford V y TARGA en estadio avanzado se observaron diferencias estadísticamente significativas, con una menor SLP a los 3 años y menor SG en pacientes con un IPS >2 (Spina et al, 2003). En la presente Tesis Doctoral, se analiza la utilidad del índice IPS en la serie más amplia de LH asociado a la infección por el VIH en estadio avanzado tratada con ABVD y TARGA. En nuestra serie, el 55% de pacientes tenían un IPS de 0-3. Esta serie de pacientes es más homogénea que la del modelo del IPS: todos los pacientes fueron tratados de forma homogénea (ABVD) y tenían un estadio avanzado. Se observó una tendencia a mayor RC y SG en pacientes con menor puntuación en el IPS cuando se consideraba el punto de corte de 3. Cinco razones podrían explicar las diferencias de nuestro estudio con las del estudio original: primero, el pequeño tamaño de la muestra, con un reducido número de eventos, que hace difícil establecer comparaciones con suficiente poder estadístico; segundo, la distribución del índice IPS en nuestra serie fue diferente de la observada en la serie original del IPS, aspecto relacionado con la naturaleza más agresiva del LH asociado a la infección por el VIH; tercero, los pacientes con estadios precoces y factores de mal pronóstico fueron excluidos del estudio y todos los pacientes recibieron el mismo esquema de QT junto con TARGA; cuarto, la posible influencia positiva de la respuesta al TARGA en el pronóstico del LH asociado a la infección por el VIH pudo contribuir a los resultados homogéneos del tratamiento en todos los subgrupos del IPS, lo cual dificultó encontrar diferencias; quinto, algunos de los parámetros biológicos incluidos en el IPS podían deberse a la propia infección por el VIH y, por tanto, limitar el valor discriminativo del IPS. Nuestra serie también es más homogénea que la serie del estudio de pacientes tratados con el esquema Standford V y ello podría explicar las diferencias en los resultados de ambos estudios (Spina et al, 2002). Aunque nuestro trabajo solo muestra una tendencia a una mejor respuesta al tratamiento y mayor SG en los pacientes con un IPS \leq 3, otros estudios han demostrado la utilidad del índice IPS en el LH asociado a la infección por el VIH. A pesar de una distribución diferente de los pacientes en los subgrupos respecto a la serie

original de Hasenclever et al (1998) (con más pacientes con IPS alto), solo se observó una tendencia a una peor respuesta y supervivencia en pacientes con un IPS alto, limitando el valor pronóstico del índice IPS en el LH asociado a la infección por el VIH tratado con ABVD en estado avanzado. Los pacientes de nuestra serie fueron incluidos en el nuevo índice pronóstico europeo que estratifica a los pacientes en tres grupos de riesgo para la supervivencia y TFT según el IPS y la cifra de linfocitos CD4 (Spina et al, 2010).

VI.2 LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

En la era previa al TARGA, los pacientes con LB asociado a la infección por el VIH eran tratados con pautas de QT no intensiva (por ejemplo, dosis reducidas de CHOP o m-BACOD), principalmente debido a una inmunidad deteriorada, alto riesgo de IO y muertes tempranas con el tratamiento, con obtención de malos resultados (Straus et al, 1998; Vaccher et al, 2001; Kaplan et al, 2006). De hecho, en algunos estudios retrospectivos estos resultados eran inferiores en el LB respecto a aquellos obtenidos en el LBDCG.

Aunque en la era del TARGA los resultados del tratamiento en el LBDCG asociado a la infección por el VIH tratados con pautas tipo CHOP han mejorado, los resultados de estos tratamientos en el LB asociado a la infección por el VIH siguen siendo malos en algunos estudios, aunque no en otros, especialmente en aquellos que utilizan rituximab combinado con las pautas tipo CHOP o EPOCH (Lim et al, 2005; Spina et al, 2005b; Boue et al 2006; Dunleavy et al, 2008). La frecuente asociación del LB con una inmunodepresión no grave (cifra de linfocitos $CD4 > 200/\mu/L$), la alta frecuencia de respuesta inmunológica al TARGA y la mejoría en el tratamiento de soporte ha animado a algunos grupos a tratar el LB asociado a la infección por el VIH con las mismas pautas intensivas y específicas para el LB empleadas en pacientes no inmunodeprimidos (CODOX-M/IVAC, hyper-CVAD), con resultados prometedores y tolerabilidad aceptable (Cortés et al, 2002; Wang et al, 2003; Oriol et al, 2003; Oriol et al, 2005; Galicier et al 2007; Fayad et al, 2007; Montoto, et al, 2010; Suzuki et al, 2010). El CODOX-M/IVAC es una pauta de dosis alternantes de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y altas dosis de metotrexato con ifosfamida, etopósido y altas dosis de citarabina. Con esta pauta se observó una tasa de RC, SLEV y SG similar en los pacientes infectados por el VIH respecto a los seronegativos, al igual que en los estudios PETHEMA LAL3/97 y BURKIMAB (Oriol et al, 2003; Oriol et al, 2005, Oriol et al, 2008). Cortés et al (2002) publicaron una serie de 13 pacientes tratados con Hyper-CVAD, 9 de los cuales recibieron TARGA y permanecieron en RC tras una mediana de seguimiento de 31 meses desde el diagnóstico. Además, el protocolo de PETHEMA LAL3/97 demostró por primera vez que la respuesta al TARGA se asociaba con una mejor SG en los pacientes con infección por el VIH. Un estudio prospectivo y aleatorizado realizado en pacientes con LBDCG asociado a la infección por el VIH demostró una tasa elevada de infecciones graves en aquellos que recibían rituximab asociado a CHOP pero este riesgo se

limitó a los pacientes que estaban gravemente inmunocomprometidos (Kaplan et al, 2005) y este hecho no se observó en otros estudios realizados en pacientes con LBDCG (Ribera et al, 2008). Algunos trabajos han combinado rituximab y pautas tipo CHOP u otras en pacientes con LB asociado a la infección por el VIH sin haberse observado un incremento del riesgo de infección (Tirelli et al, 2002; Spina et al, 2005b; Boue et al, 2006; Oriol et al, 2008; Dunleavy et al, 2008; Sparano et al, 2010; Barta et al, 2011). Un estudio aleatorizado comparó la asociación de rituximab, administrado de forma concomitante o secuencial con la pauta EPOCH en linfomas B asociados a la infección por el VIH, en el cual un tercio de los casos eran LB (Sparano et al, 2010), con tasas de RC prometedoras en ambas ramas (63% y 82%, respectivamente). Ello podría animar al uso del esquema R-EPOCH en pacientes con LB asociado a la infección por el VIH. Sin embargo, no existen comparaciones directas entre R-EPOCH y otras pautas de QT intensiva en el ámbito del LB asociado a la infección por el VIH. Los resultados prometedores obtenidos en pacientes con LB no inmunocomprometidos con la asociación de rituximab a QT específica intensiva animaron a la evaluación de la seguridad y eficacia de este enfoque terapéutico en los pacientes con infección por el VIH. Estudios preliminares con rituximab asociado a QT específica para el LB sugerían que estos resultados esperanzadores también se observaban en enfermos con LB asociado a la infección por el VIH. Los datos del protocolo BURKIMAB sugerían que la adición de rituximab a la QT específica para el LB era factible en pacientes con infección por el VIH, con una tasa de RC del 84% y una probabilidad de SG del 73%, no significativamente diferentes de aquellas obtenidas en pacientes no inmunodeprimidos aunque la toxicidad no hematológica del tratamiento (especialmente mucositis e infecciones) fue significativamente más elevada en el primer grupo (Oriol et al, 2008).

VI.2.1 ESTUDIO COMPARATIVO DE PROTOCOLOS ESPECÍFICOS FRENTE A CHOP

Los resultados de este segundo análisis retrospectivo demostraron que el uso de tratamientos cortos e intensivos con la combinación de múltiples fármacos (protocolos PETHEMA LAL3/97 y BURKIMAB) junto con TARGA en el LB asociado a la infección por el VIH era factible y que la tasa de respuesta y la supervivencia era mayor que la observada con tratamientos menos intensivos como el esquema CHOP.

Son escasos los estudios comparativos del LB asociado a la infección por el VIH y no nos consta que existan estudios aleatorizados prospectivos que comparen el tratamiento estándar tipo CHOP con tratamientos específicos en el LB asociado a la infección por el VIH. De hecho, es improbable que se lleven a cabo estos estudios. Por ello, todos los trabajos comparativos son retrospectivos, como ocurre en el segundo trabajo de la presente Tesis Doctoral. Ello podría explicar la falta de comparabilidad de los dos grupos para ciertos parámetros, aunque no se observó un sesgo de comparabilidad importante en el presente estudio.

Solo nos consta un estudio que haya comparado los resultados del tratamiento con pautas tipo CHOP y protocolos específicos para el LB asociado a la infección por el VIH. Hoffmann et al (2006) compararon retrospectivamente la viabilidad y eficacia de pautas tipo CHOP (31 pacientes) frente al protocolo B-NHL 86/90 para LB del grupo GMALL (20 pacientes). En él se demostraba que el tratamiento específico de ciclos cortos e intensivos del grupo GMALL era factible y más eficaz que las pautas tipo CHOP en términos de RC (75% frente a 40%) y SG. Fueron pocas las muertes relacionadas con el tratamiento en el protocolo específico, probablemente debido a una mediana de cifra de linfocitos CD4 más alta y un mayor porcentaje de pacientes que recibían TARGA en esta cohorte de pacientes.

En el trabajo de la presente Tesis Doctoral, la tasa de RC fue más alta y la SG mejor en pacientes que recibieron un tratamiento específico intensivo, aunque no se observaron diferencias en SLE una vez se obtuvo la RC, lo cual enfatiza la importancia de conseguir la RC tras el tratamiento. El principal factor pronóstico para la SG fue el tipo de tratamiento administrado. Nuestros resultados sugerían que el uso de tratamientos específicos e intensivos debe ser el estándar de tratamiento en el LB asociado a la infección por el VIH en la era del TARGA, especialmente si la cifra de linfocitos CD4 está relativamente preservada y se administra TARGA concomitantemente.

VI.2.2 ESTUDIO HISPANO-ALEMÁN (BURKIMAB Y B-ALL/NHL2002)

VI.2.2.1 RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

En este estudio se demostró que la QT intensiva asociada a rituximab era altamente eficaz en pacientes con LB asociado a la infección por el VIH, aunque la toxicidad era relevante, lo cual llevo a modificaciones de la dosis y retraso de los ciclos en un número sustancial de pacientes. El presente estudio evaluó los resultados de inmunoterapia intensiva en dos cohortes paralelas de LB asociado a la infección por el VIH (española y alemana) y analizó los factores pronósticos. No nos consta que exista una serie tan amplia de LB asociado a la infección por el VIH tratada con un protocolo de inmunoterapia intensiva. Se recomendaron dos enfoques terapéuticos diferentes (dosis completa en pacientes jóvenes y dosis reducidas en pacientes de edad avanzada). Ambas cohortes tuvieron características y resultados similares, lo que permitió realizar un análisis conjunto. Tras una mediana de seguimiento de 3 años, solo se documentó una recidiva. La toxicidad del tratamiento a corto plazo fue elevada y fue causada principalmente por la mielodepresión (infecciones en el contexto de neutropenia) y mucositis. La mielodepresión grado 3-4 fue común entre los pacientes jóvenes, con presencia de infección grave en más del 40% de los ciclos y de mucositis en cerca de un tercio de los mismos. En pacientes con edad ≥ 55 años la frecuencia de citopenias fue similar pero fue menor la de mucositis e infección, probablemente debido a la aplicación de una QT menos intensiva en este subgrupo de pacientes. La estrategia de reducción de dosis y modificación del esquema de

tratamiento no influyó negativamente en la tasa de remisión o supervivencia. Este hecho es destacable, dado que la edad avanzada ha sido identificada como factor pronóstico adverso en la mayoría de estudios realizados en el ámbito del LB asociado a la infección por el VIH (Cortés et al, 2002; Wang et al, 2003; Fayad et al, 2007; Galicier et al, 2007; Suzuki et al, 2010; Montoto et al 2010). Estudios futuros deberían explorar si protocolos de tratamiento menos intensivos pueden reducir la toxicidad sin detrimento de la eficacia. La tasa de muerte en inducción fue del 11% y ésta fue principalmente debida a infección. Un tema de preocupación fue la muerte debida a infección en pacientes en RC durante la QT de consolidación.

VI.2.2.2 FACTORES PRONÓSTICOS

En el presente estudio se identificaron tres factores pronósticos favorables: índice ECOG bajo, cifra elevada de linfocitos CD4 y ausencia de afección de médula ósea. El principal factor pronóstico para la supervivencia fue la gravedad del defecto inmune determinado por la cifra de linfocitos CD4. Es de destacar que, la edad, no tuvo una influencia pronóstica en este estudio.

En la era pre-rituximab la respuesta al TARGA se asociaba con una SG prolongada en los linfomas asociados a la infección por el VIH, incluido el LB. La cifra de linfocitos CD4 y el índice ECOG tenían una influencia en la SG en los LB en estadio IV tratados con un esquema que no incluía rituximab (Galicier et al, 2007). Un IPIae bajo y la cifra basal de linfocitos CD4 $\geq 100/\mu\text{L}$ se asociaron a una mayor tasa de RC, SLEV y SG en un análisis conjunto de dos estudios consecutivos del *AIDS Malignancy Consortium Trials* que incluía pacientes con LBDCG y LB tratados con rituximab y CHOP o EPOCH (Barta et al, 2011), aunque no se analizaron específicamente los factores pronósticos en el subgrupo de pacientes con LB. El buen pronóstico de los pacientes con una cifra más elevada de linfocitos CD4 y menor índice de ECOG encontrado en nuestro estudio, concuerda con los resultados de otros trabajos tanto si asociaban rituximab a la QT como no.

Es necesario destacar algunas limitaciones de nuestro trabajo, a pesar de que las características basales y los resultados del tratamiento en ambas cohortes paralelas fueron similares. Primero, la existencia de un probable sesgo de selección, a favor de la inclusión de pacientes con buen estado general; segundo, la naturaleza retrospectiva del estudio hace difícil la evaluación de algunos resultados, debido a la existencia de diferencias individuales entre los diferentes centros participantes en relación a la actitud a tomar en presencia de efectos secundarios y modificaciones de la dosis debido a toxicidad. También, el enfoque del tratamiento antiretroviral durante la QT fue diferente en los centros participantes.

Sin embargo, la elevada tasa de supervivencia sin precedentes observada en esta serie amplia de LB asociado a la infección por el VIH, apoya el uso de protocolos intensivos como el aquí descrito con inmunoterapia adaptada a la edad. Esta pauta terapéutica fue factible, con una tasa elevada de RC y una tasa muy baja de recaída. No obstante, la toxicidad (debida principalmente a infecciones y mucositis) fue relevante. La existencia de muertes durante la QT

en pacientes en RC llama a explorar una reducción de la dosis tras la remisión en futuros estudios.

VII. CONCLUSIONES

VII.1 LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO EN ESTADIO AVANZADO ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

1-En los pacientes con LH clásico en estadio avanzado asociado a la infección por el VIH, el tratamiento con ABVD junto con TARGA fue factible y eficaz.

2-El haber completado el tratamiento planeado fue un factor pronóstico para la respuesta y la supervivencia. La respuesta inmunológica al TARGA tuvo una influencia positiva en la SG y la SLE. Se observó una tendencia a una mayor tasa de RC y SG más prolongada en los pacientes con un IPS más bajo cuando se consideraba el punto de corte de 3.

VII.2 LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

1-El tratamiento con QT específica intensiva (PETHEMA LAL3/97 y BURKIMAB) en el LB asociado a la infección por el VIH fue factible, con una tasa de remisión más alta y supervivencia más prolongada que la obtenida con los regímenes tipo CHOP. El recibir el tratamiento específico fue el principal factor pronóstico para la supervivencia.

2-En el estudio conjunto de pacientes con LB asociado a la infección por el VIH tratados con el mismo protocolo en España (BURKIMAB) y Alemania (B-ALL/NHL2002), la inmunoquimioterapia específica intensiva adaptada a la edad fue factible, con una alta tasa de RC y baja tasa de recidivas. Sin embargo, la toxicidad fue relevante, en especial debida a infecciones y mucositis. El índice de ECOG, la cifra de linfocitos CD4 y la afección de médula ósea influyeron en el pronóstico.

VIII. CONSIDERACIONES FINALES Y LINEAS ACTUALES DE INVESTIGACIÓN

En la presente Tesis Doctoral se demuestra que en los pacientes con infección por el VIH y linfomas asociados a un menor grado de inmunodepresión, como el LH o LB, el tratamiento con QT asociada al TARGA consigue resultados similares a los obtenidos en pacientes no inmunocomprometidos. Ello aboga por seguir un mismo enfoque terapéutico en ambos grupos de pacientes. Además, se demuestra la aplicabilidad de los índices pronósticos desarrollados en pacientes no inmunocomprometidos e identifica factores pronósticos en la era del TARGA y la inmunoquimioterapia.

La investigación clínica actual se centra y debería profundizar en los siguientes aspectos:

- 1- Investigar las causas biológicas (en especial las inmunológicas), del por qué con la mejoría del estado inmunológico con el TARGA está aumentando la incidencia de neoplasias no relacionadas con la infección por el VIH, como ocurre con el LH.
- 2- Dado que el pronóstico de los pacientes con infección por el VIH y linfoma que responden al TARGA ha mejorado notablemente y la supervivencia es cada vez más prolongada, sería interesante estudiar la prevalencia de otras neoplasias ya sea secundarias a la QT y/o TARGA, o los tumores sólidos que se observan cada vez más a menudo en estos pacientes.
- 3- Analizar la influencia de otros virus diferentes del VIH en la génesis del linfoma y en su pronóstico.
- 4- Investigar la aplicabilidad y resultados del trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico, y eventualmente alogénico, así como la reconstitución inmunológica post-trasplante.
- 5- En el ámbito del LB, considerar una reducción de la intensidad de dosis en futuros protocolos, dada la relativa alta mortalidad en inducción y durante el tratamiento en pacientes en RC observada con pautas intensivas y específicas.
- 6- Dado que el pronóstico de los pacientes con infección por el VIH y linfoma que responden al TARGA es similar al de los pacientes no inmunodeprimidos, dicha infección no debería ser un motivo de exclusión para la participación en estudios o ensayos clínicos que evalúen nuevas estrategias terapéuticas en los pacientes con linfoma.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

2008 prevention of opportunistic infections in HIV-infected adolescents and adults guidelines. Recommendations of GESIDA/National AIDS Plan AIDS Study Group (GESIDA) and National AIDS Plan. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26: 437-64.

A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993; 329: 987-94.

Aboulafia DM, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: still a problem in the era of HAART. *AIDS Read*. 2004; 14: 605-17.

Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, Dede DS, Dizdar O, Altundag K, et al. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48: 1307-12.

Andrieu JM, Roithmann S, Tourani JM, Levy R, Desablens B, le Maignan C, et al. Hodgkin's disease during HIV1 infection: the French registry experience. *Ann Oncol*. 1993; 4: 635-41.

Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassari A, Serraino D, Ciancio BC, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001; 15: 1483-91.

Appleby P, Beral V, Newton R, Reeves G, Carpenter L. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Nat Cancer Inst*. 2000; 92: 1823-30.

Astrow AB, Tarabay G, Salerno VE, Cook WA, Lin R, Lascher S, et al. Long-term survival in patients with human immunodeficiency virus-associated small non-cleaved cell lymphoma: The role for short course intensive chemotherapy. *Hematol Oncol*. 2003; 21: 131-40.

Barrington SF, O'Doherty MJ. Limitations of PET for imaging lymphoma. *Eur J Nucl Med mol Imaging*. 2003; 30 (Suppl.1): S117-S127.

Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, Noy A, Sparano JA. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2011; doi: 10.1002/cncr.26723.

Bellas C, Santon A, Manzanal A, Campo E, Martin C, Acevedo A, et al. Pathological, immunological, and molecular features of Hodgkin's disease associated with HIV infection. Comparison with ordinary Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20: 1520-4.

Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 1991; 337: 805-9.

Berenguer J, Miralles P, Ribera JM, Rubio R, Valencia E, Mahillo B, et al. Characteristics and outcome of AIDS-related Hodgkin lymphoma before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 47: 422-8.

Bernstein JI, Coleman CN, Strickler JG, Dorfman RF, Rosenberg SA. Combined modality therapy for adults with small noncleaved cell lymphoma (Burkitt's and non-Burkitt's types). *J Clin Oncol*. 1986; 4: 847-58.

Besson C, Goubar A, Gabarre J, Rozenbaum W, Pialoux G, Chatelet FP, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood*. 2001; 98: 2339-44.

Biancotto A, Grivel JC, Iglehart SJ, Vanpouille C, Lisco A, Sieg SF, et al. Abnormal activation and cytokine spectra in lymph nodes of people chronically infected with HIV-1. *Blood*. 2007; 109: 4272-9.

Biggar RJ, Horm J, Goedert JJ, Melbye M. Cancer in a group at risk of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) through 1984. *Am J Epidemiol*. 1997; 126: 578-86.

Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engels EA. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood*. 2006; 108: 3786-91.

Blinder VS, Chadburn A, Furman RR, Mathew S, Leonard JP. Improving outcomes for patients with Burkitt lymphoma and HIV. *AIDS Patient Care STDS*. 2008; 22: 175-87.

Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood*. 2004; 104: 3009-20.

Bonnet F, Burty C, Lewden C, Costagliola D, May T, Bouteloup V, et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalité 2005 survey, *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 633-9.

Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4123–8.

Bower M, Gazzard B, Mandalia S, Newsom-Davis T, Thirlwell C, Dhillon T, et al. A prognostic index for systemic AIDS-related non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 265-73.

Bower M, Gazzard B, Mandalia S, Newsom-Davis T, Thirlwell C, Dhillon T, et al. A prognostic index for systemic AIDS-related non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 265-73.

Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med.* 2005; 353: 977-87.

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.

Carbone A, Gloghini A, Larocca LM, Antinori A, Falini B, Tirelli U, et al. Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease derives from post-germinal center B cells. *Blood.* 1999; 93: 2319–26.

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: 744-51.

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

Carbone A, Gloghini A. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br J Haematol.* 2005; 130: 662-70.

Carbone A, Cabras A, Gloghini A. HIV-associated Hodgkin's lymphoma. Antiapoptotic pathways and mechanisms for immune escape by tumor cells in the setting of improved immunity. 2007; *Int J Biol Markers.* 2007; 22: 161–3.

Carbone A, Gloghini A, Dotti G. EBV-associated lymphoproliferative disorders: classification and

treatment. *Oncologist*. 2008; 13: 577–85.

Carbone A, Gloghini A, Serraino D, Spina M. HIV-associated Hodgkin lymphoma. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009; 4: 3-10.

Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, van der Walt J, et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood*. 1998; 91: 3340-6.

Castillo J, Pantanowitz L, Dezube BJ. HIV-associated plasmablastic lymphoma: lessons learned from 112 published cases. *Am J Hematol*. 2008; 83: 804-9.

Castillo JJ, Beltran BE, Bibas M, Bower M, Collins JA, Cwynarski K, et al. Prognostic factors in patients with HIV-associated peripheral T-cell lymphoma: a multicenter study. *Am J Hematol*. 2011; 86: 256-61.

Centers for Disease Control "1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS adolescents and adults": *MMWR* 1992; 42: 1-48.

Chadburn A, Chiu A, Lee JY, Chen X, Hyjek E, Banham AH, et al. Immunophenotypic analysis of AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma and clinical implications in patients from AIDS Malignancies Consortium clinical trials 010 and 034. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 5039-48.

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. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 1244.

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 579–86.

Chimienti E, Spina M, Gastaldi R. Clinical characteristics and outcome of 290 patients (pts) with Hodgkin's disease and HIV infection (HD-HIV) in pre and HAART (highly active antiretroviral therapy) era. *Ann Oncol*. 2008; 19: 168a (abstract).

Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler, A et al. Cancer risk in the Swiss HIV cohort study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 425–32.

Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poplack DG, Ziegler JL. Acute tumor lysis syndrome. A review

of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med.* 1980; 68: 486–91.

Cortes J, Thomas D, Rios A, Koller C, O'Brien S, Jeha S, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer.* 2002; 94: 1492-9.

Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, Devesa SS, Percy C, Yellin FJ, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. *Int J Cancer.* 1997; 73: 645-50.

Cox DR. Regression models and life tables. *J Roy Statist Soc* 1972; 3: 187-200.

Cruciani M, Gatti G, Vaccher E, Di Gennaro G, Cinelli R, Bassetti M, et al. Pharmacokinetic interaction between chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma and protease inhibitors in HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55: 546-9.

Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med.* 2005; 353: 988-98.

Dal Maso L, Franceschi S, Polesel J, Braga C, Piselli P, Crocetti E, et al. Risk of cancer in persons with AIDS in Italy, 1985–1998. *Br J Cancer.* 2003; 89: 94–100.

De Falco G, Bellan C, Lazzi S, Claudio P, La Sala D, Cinti C, et al. Interaction between HIV-1 Tat and pRb2/p130: a possible mechanism in the pathogenesis of AIDS-related neoplasms. *Oncogene.* 2003; 22: 6214-9.

Dean M, Jacobson LP, McFarlane G, Margolick JB, Jenkins FJ, Howard OM, et al. Reduced risk of AIDS lymphoma in individuals heterozygous for the CCR5-delta32 mutation. *Cancer Res.* 1999; 59: 3561-4.

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; 89: 1413-20.

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 lymphoma. *Cancer.* 1999; 86: 1840-7.

Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, Anton-Culver H. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy: incidence, presentation, treatment, and survival. *Cancer*. 2006; 106: 128-35.

Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2011.

Dolcetti R, Boiocchi A, Gloghini A, Carbone A. Pathogenetic and histogenetic features of HIV-associated Hodgkin's disease. *Eur J Cancer*. 2001; 37: 1276-87.

Dunleavy K, Little M, Wayne A, Grant N, Pittaluga S, Jaffe ES, et al. Long term outcome of AIDS-related lymphoma treated with abbreviated cycles of EPOCH-RR: a prospective study of 40 patients. *Blood*. 2008; 112: 3606a (abstract).

Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood*. 2003; 101: 3875-6.

Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS*. 2006; 20: 1645-54.

Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer*. 2008; 123: 187-94.

Engels EA, Pfeiffer RM, Landgren O, Moore RD. Immunologic and Virologic Predictors of AIDS-Related Non-Hodgkin Lymphoma in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 54: 78-84.

Epstein MA, Achong B, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 1964; 283: 702-3.

Errante D, Tirelli U, Gastaldi R, Milo D, Nosari AM, Rossi G, et al. Combined antineoplastic and antiretroviral therapy for patients with Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: a prospective study of 17 patients. *Cancer*. 1994; 73: 437-44.

Errante D, Gabarre J, Ridolfo AL, Rossi G, Nosari AM, Gisselbrecht C, et al. Hodgkin's disease in 35 patients with HIV infection: an experience with epirubicin, bleomycin, vinblastine and

prednisone chemotherapy in combination with antiretroviral therapy and primary use of G-CSF. *Ann Oncol.* 1999; 10: 189–95.

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: 732-4.

Fayad L, Thomas D, Romaguera J. Update of the M. D. Anderson Cancer Center experience with hyper-CVAD and rituximab for the treatment of mantle cell and Burkitt-type lymphomas. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2007; 8 (Suppl 2): S57-62.

Franceschi S, Dal Maso L, Arniani S, Crosignani P, Vercelli M, Simonato L, et al. Risk of cancer other than Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in persons with AIDS in Italy. *Br J Cancer.* 1998; 78: 966–70.

Gabarre J, Marcelin AG, Azar N, Choquet S, Lévy V, Lévy Y, et al. High-dose therapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation for human immunodeficiency virus (HIV)-related lymphoma: results and impact on HIV disease. *Haematologica.* 2004; 89: 1100-8.

Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med.* 2005; 142 (12 Pt 1): 979-95.

Gaidano G, Carbone A, Dalla-Favera R. Pathogenesis of AIDS-related lymphomas. *Am J Pathol.* 1998; 152: 623-30.

Galicier L, Fieschi C, Borie R, Meignin V, Daniel MT, Gérard L, et al. Intensive chemotherapy regimen (LMB 86) for St Jude stage IV AIDS-related Burkitt lymphoma/leukemia: a prospective study. *Blood.* 2007; 110: 2846-54.

Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica.* 2006; 91: 475–81.

Gastaldi R, Martino P, Gentile G, Picardi V, De Propriis MS, Pirillo MF, et al. Hodgkin's disease in HIV-infected patients: report of eight cases usefully treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD) plus granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Oncol.* 2002; 13: 1158–60.

Gisselbrecht C, Oksenhendler E, Tirelli U, Lepage E, Gabarre J, Farcet JP, et al. Human

immunodeficiency virus-related lymphoma treatment with intensive combination chemotherapy. French-Italian Cooperative Group. *Am J Med.* 1993; 95: 188-96.

Gloghini A, Carbone A. Why would the incidence of HIV-associated Hodgkin lymphoma increase in the setting of improved immunity?. *Int J Cancer.* 2007; 120: 2753-4.

Gökbuget N, Arnold R, Buechner T. Intensification of induction and consolidation improves only subgroups of adult ALL: Analysis of 1200 patients in GMALL study 05/93. *Blood.* 2001; 98: 802a (abstract).

Goshen E, Davidson T, Avigdor A, Zwas TS, Levy I. PET/CT in the evaluation of lymphoma in patients with HIV-1 with suppressed viral loads. *Clin Nucl Med.* 2008; 33: 610-4.

Grogg KL, Miller RF, Dogan A. HIV infection and lymphoma. *J Clin Pathol.* 2007; 60: 1365-72.

Grulich AE, Li Y, McDonald A, Correll PKL, Law MG, Kaldor JM. Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS.* 2002; 16: 1155-61.

Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: A meta-analysis. *Lancet.* 2007; 370: 59-67.

Hamilton-Dutoit SJ, Pallesen G, Karkov J, Skinhoj P, Franzmann MB, Pedersen C. Identification of EBV-DNA in tumour cells of AIDS-related lymphomas by in-situ hybridisation. *Lancet.* 1989; 1: 554-2.

Hamilton-Dutoit SJ, Raphael M, Audouin J, Diebold J, Lisse I, Pedersen C, et al. In situ demonstration of Epstein-Barr virus small RNAs (EBER 1) in acquired immunodeficiency syndrome related lymphomas: Correlation with tumor morphology and primary site. *Blood.* 1993; 82: 619-24.

Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA.* 2006; 296: 827-43.

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting- Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999; 10: 1419-32.

Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, Franzen C, Sieber M, Wöhrmann A, et al. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Ann Oncol.* 2003; 14: 1562–69.

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.

Hecht JL, Aster JC. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3707–21.

Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3046-52.

Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranel J, Poizot-Martin I, Rabaud C, et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 3447–53.

Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F, Gomez-Leon N, Coya J, Rodriguez-Vigil B, Madero R, et al. Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. *Br J Haematol.* 2006; 135: 293-302.

Hessol NA, Katz MH, Liu JY, Buchbinder SP, Rubino CJ, Holmberg SD. Increased incidence of Hodgkin disease in homosexual men with HIV infection. *Ann Intern Med.* 1992; 117: 309–11.

Hjalgrim H, Askling J, Pukkala E, Hansen S, Munksgaard L, Frisch M. Incidence of Hodgkin's disease in Nordic countries. *Lancet.* 2001; 358: 297–8.

Hoelzer D, Hiddemann W, Baumann A, Döhner H, Dührsen U, Fietkau R, et al. High survival rate in adult Burkitt's lymphoma/leukemia and diffuse large B cell lymphoma with mediastinal involvement. *Blood.* 2007; 110: 518a (abstract).

Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, Gassmann W, Löffler H, Fonatsch C, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1996; 87: 495-508.

Hoffmann C, Wolf E, Fatkenheuer G, Buhk T, Stoehr A, Plettenberg A, et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS.* 2003; 17: 1521-9.

Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, Faetkenheuer G, Stellbrink HJ, van Lunzen J, et al. Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human

immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Br J Haematol.* 2004; 125: 455-62.

Hoffmann C, Tiemann M, Schrader C, Janssen D, Wolf E, Vierbuchen M, et al. AIDS-related B-cell lymphoma (ARL): correlation of prognosis with differentiation profiles assessed by immunophenotyping. *Blood.* 2005; 106: 1762-9.

Hoffmann C, Wolf E, Wyen C, Fatkenheuer G, Van Lunzen J, Stellbrink HJ. AIDS-associated Burkitt or Burkitt-like lymphoma: short intensive polychemotherapy is feasible and effective. *Leuk Lymphoma.* 2006; 47: 1872-80.

Hoffmann C, Schmid H, Müller M, Teutsch C, van Lunzen J, Esser S, et al. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood.* 2011; 118: 3499-503.

Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006; 107: 52-9.

International Collaboration on HIVaC. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 1823-30.

Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer.* 2005; 104: 1066-74.

ISCN: an international System for human Cytogenetic Nomenclature. In Mittelman (ed) Karger, Basel; 1995.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics, Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2001.

Just PA, Fieschi C, Baillet G, Galicier L, Oksenhendler E, Moretti JL. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in AIDS-related Burkitt lymphoma. *AIDS Patient Care STDS.* 2008; 22: 695-700.

Juwaid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the

Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 571-8.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958; 53: 457-81.

Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, Von Roenn J, Dezube BJ, Cooley TP, et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1641-8.

Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*. 2005; 106: 1538–43.

Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, Von Roenn J, Dezube BJ, Cooley TP, 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*. 2006; 336: 1641-8.

Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer*. 2006; 107: 175-83.

Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, Antunes F, Miller V, Gatell JM, et al. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood*. 2001; 98: 3406-12.

Klein U, Dalla-Favera R. Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8: 22–33.

Krishnan A, Molina A, Zaia J, Smith D, Vasquez D, Kogut N, et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV associated lymphomas. *Blood*. 2005; 105: 874–8.

Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood*. 2008; 111: 504-16.

Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B

reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2007; 136: 699-712.

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.* 1991; 266: 84-8.

Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, Wohl AR, Tulpule A, Nathwani BN, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood.* 2000a; 96: 4084-90.

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.* 2000b; 24: 444-50.

Levine AM. Hodgkin lymphoma: to the HAART of the matter. *Blood.* 2006; 108: 3630.

Lim ST, Karim R, Nathwani BN, Tulpule A, Espina B, Levine AM. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: Significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4430-8.

Magrath IT, Janus C, Edwards BK, Spiegel R, Jaffe ES, Berard CW, et al. An effective therapy for both undifferentiated (including Burkitt's) lymphomas and lymphoblastic lymphomas in children and young adults. *Blood.* 1984; 63: 1102-11.

Magrath IT, Adde M, Shad A, Venzon D, Seibel N, Gootenberg J, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 925-34.

McMaster ML, Greer JP, Greco FA, Johnson DH, Wolff SN, Hainsworth JD. Effective treatment of small-noncleaved-cell lymphoma with high-intensity, brief-duration chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1991; 9: 941-6.

Mead GM, Sydes MR, Walewski J, Grigg A, Hatton CS, Pescosta N, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: Results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol.* 2002; 13: 1264-74.

Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the first international workshop on interim-PET-

scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50: 1257–60.

Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leuk Lymphoma*. 2010; 51: 2171-80.

Miralles P, Moreno S, Perez-Tascon M, Cosin J, Diaz MD, Bouza E. Fever of uncertain origin in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1995; 20: 872-5.

Miralles P, Rubio C, Berenguer J, Ribera JM, Calvo F, Díaz-Mediavilla J, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida sobre el diagnóstico y tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118: 225-36.

Miralles P, Berenguer J, Ribera JM, Rubio R, Mahillo B, Tellez MJ, et al. Prognosis of AIDS-related systemic non-Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy and highly active antiretroviral therapy depends exclusively on tumor-related factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 44: 167-73.

Miralles P, Berenguer J, Ribera JM. [Diagnosis, prophylaxis and treatment of central nervous system involvement by non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients.] *Med Clin (Barc)*. 2010; 135: 417-22.

Montoto S, Wilson J, Shaw K, Heath M, Wilson A, Mc Namara C, et al. Excellent immunological recovery following CODOX-M/IVAC, an effective intensive chemotherapy for HIV-associated Burkitt's lymphoma. *AIDS*. 2010; 24: 851-6.

Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood*. 2006; 107: 265–76.

Muller JR, Janz S, Goedert JJ, Potter M, Rabkin CS. Persistence of immunoglobulin heavy chain/c-myc recombination-positive lymphocyte clones in the blood of human immunodeficiency virus-infected homosexual men. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92: 6577–81.

Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, Dawson DB, Ansari MQ, Sald J, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood*. 1996; 88: 645-56.

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: 508-13.

Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Batlle M, et al. Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haematol*. 2001; 112: 909-15.

Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Romeu J, Sirera G, Mate JL, et al. Favorable impact of virological response to HAART on survival in patients with AIDS-related lymphoma. *Leuk lymphoma*. 2002; 43: 1837-42.

Navarro JT, Vall-Llovera F, Mate JL, Morgades M, Feliu E, Ribera JM. Decrease in the frequency of meningeal involvement in AIDS-related systemic lymphoma in patients receiving HAART. *Haematologica*. 2008; 93: 149-50.

Oriol A, Ribera J-M, Esteve J, Sanz MA, Brunet S, Garcia-Boyer R, et al. Lack of influence of human immunodeficiency virus infection status 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: 445-53.

Oriol A, Ribera J-M, Brunet S, del Potro E, Abella E, Esteve J. Highly active antiretroviral therapy and outcome of AIDS-related Burkitt's lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA LAL3/97 study. *Haematologica*. 2005; 90: 990-2.

Oriol A, Ribera JM, Bergua J, Gimenez Mesa E, Grande C, Esteve J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Cancer*. 2008; 113: 117-25.

Ostronoff M, Soussain C, Zambon E, Ibrahim A, Bosq J, Bayle C, et al. Burkitt's lymphoma in adults: A retrospective study of 46 cases. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1992; 34: 389-97.

Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338: 853-60.

Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States,

1992-2003. *Ann Intern Med.* 2008; 148: 728-36.

Peters BS, Beck EJ, Coleman DG, Wadsworth MJ, McGuinness O, Harris JR, et al. Changing disease patterns in patients with AIDS in a referral centre in the United Kingdom: The changing face of AIDS. *BMJ.* 1991; 302: 203-7.

Peto R, and Pike MC. Conservatism of the approximation $\Sigma(O-E)^2/E$ in the log-rank test for survival data or tumor incidence data. *Biometrics.* 1973; 29: 579-84.

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: 4620-9.

Quijano S, Lopez A, Sancho JM, Panizo C, Deben G, Castilla C, et al. Identification of leptomeningeal disease in aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma: improved sensitivity of flow cytometry. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 1462-9.

Rabkin CS, Yang Q, Goedert JJ, Nguyen G, Mitsuya H, Sei S. Chemokine and chemokine receptor gene variants and risk of non-Hodgkin's lymphoma in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. *Blood.* 1999; 93: 1838-42.

Re A, Cattaneo C, Michieli M, Casari S, Spina M, Rupolo M, et al. High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 4423-7.

Re A, Michieli M, Casari S, Allione B, Cattaneo C, Rupolo M, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood.* 2009; 114: 1306-13.

Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting-United States. Centers for Disease Control, Department of Health and Human Services. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 402-3.

Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1987; 36 (Suppl 1): 1S-15S.

Rezk SA, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Human Pathology*. 2007; 38: 1293–304.

Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, Vaquero M. Usefulness of the prognostic score for advanced Hodgkin's disease in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2000; 85: 325-6.

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; 16: 1973-76.

Ribera JM, Oriol A, Morgades M, Gonzalez-Barca E, Miralles P, Lopez-Guillermo A, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol*. 2008; 140: 411-9.

Rizzieri DA, Johnson JL, Niedzwiecki D, Lee EJ, Vardiman JW, Powell BL, et al. Intensive chemotherapy with and without cranial radiation for Burkitt leukemia and lymphoma: Final results of Cancer and Leukemia Group B Study 9251. *Cancer and Leukemia Group B Study 9251. Cancer*. 2004; 100: 1438–48.

Rubio R. Hodgkin's disease associated with human immunodeficiency virus infection: a clinical study of 46 cases. *Cancer*. 1994; 73: 2400–7.

Rubio R, Pulido F, Pintado V, Diaz-Mediavilla J, Flores E, Serrano M, et al. [NonHodgkin's lymphomas associated with the acquired immunodeficiency syndrome. A multicenter clinical study of 77 cases]. *Med Clin (Barc)*. 1995; 104: 481-6.

Said JW. Immunodeficiency-related Hodgkin lymphoma and its mimics. *Adv Anat Pathol*. 2007; 14: 189–94.

Sathekge M, Goethals I, Maes A, van de Wiele C. Positron emission tomography in patients suffering from HIV-1 infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36: 1176-84.

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. *Eur J Cancer*. 1993; 29A: 1948–50.

Serraino D, Pezzotti P, Dorrucci M, Alliegro MB, Sinicco A, Rezza G. Cancer incidence in a cohort

of human immunodeficiency virus seroconverters. *Cancer*. 1997; 79: 1004–8.

Serraino D, Piselli P, Busnach G, Burra P, Citterio F, Arbustini E, et al. Risk of cancer following immunosuppression in organ transplant recipients and in HIV-positive individuals in southern Europe. *Eur J Cancer*. 2007; 43: 2117–23.

Serraino D, Dal Maso A, de Paoli A, Zucchetto A, Bruzzone S, Camoni L, et al. On changes in cancer mortality among HIV-infected patients: is there an excess risk of death from pancreatic cancer? *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 481-2.

Serrano D, Carrión R, Balsalobre P, Miralles P, Berenguer J, Buño I, et al. HIV-associated lymphoma successfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol*. 2005; 33: 4: 487–94.

Sparano JA, Wiernik PH, Strack M, Leaf A, Becker NH, Sarta C, et al. Infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide in HIV-related non-Hodgkin's lymphoma: a follow-up report of a highly active regimen. *Leuk Lymphoma*. 1994; 14: 263-71.

Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, Sarta C, Henry DH, Ratech H. Saquinavir enhances the mucosal toxicity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol*. 1998; 15: 50-7.

Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, Levine AM, Ramos JC, Ambinder RF, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*; 2010; 115: 3008-16.

Spina M, Tirelli U, Zagonel V, Gloghini A, Volpe R, Babare R, et al. Burkitt's lymphoma in adults with and without human immunodeficiency virus infection: a single-institution clinicopathologic study of 75 patients. *Cancer*. 1998; 82: 766-74.

Spina M, Gabarre J, Rossi G, Fasan M, Schiantarelli C, Nigra E, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood*. 2002; 100: 1984–8.

Spina M, Re A, Vaccher E, Gabarre J, Tirelli U. High international prognostic score predicts a worse outcome for patients with Hodgkin's disease and HIV infection: results of a prospective study with Stanford V regimen. *Ann Oncol*. 2003; 14: 655-6.

Spina M, Simonelli C, Talamini R, Tirelli U. Patients with HIV with Burkitt's lymphoma have a

worse outcome than those with diffuse large-cell lymphoma also in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*. 2005a; 23: 8132–3.

Spina M, Jaeger U, Sparano JA, Talamini R, Simonelli C, Michieli M, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood*. 2005b; 105: 1891-7.

Spina M, Rossi G, Antinori A, Allione B, Fasan M, Rizzardini G, et al. VEBEP regimen and highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with HD and HIV Infection (HD-HIV). *Blood*. 2005c; 106: 100a (abstract).

Spina M, Rossi G, Antinori A, Fasan M, Schiantarelli C, Nigra E, et al. VEBEP regimen and highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients (pts) with HD and HIV infection (HD-HIV). *Ann Oncology*. 2008; 152: 227a (abstract).

Spina M, Ribera JM, Gabarre J, Wyen C, Montotto S, Jaeger U, et al. Hodgkin's disease and HIV infection (HD-HIV): prognostic factors in 596 patients within the European Group for the Study of HIV and Tumours (GECAT). *Hematologica*. 2010a; 95 (s4): 060a (abstract).

Spina M, Chimienti E, Martellotta F, Vaccher E, Berretta M, Zanet E, et al. Phase 2 study of intrathecal, long-acting liposomal cytarabine in the prophylaxis of lymphomatous meningitis in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2010b; 116: 1495-501.

Spina M, Carbone A, Gloghini A, Serraino D, Berretta M, Tirelli U. Hodgkin's Disease in Patients with HIV Infection. *Adv Hematol*. 2011; doi: 402682.

Spitzer TR, Ambinder RM, Lee JY, Kaplan LD, Wachsman W, Straus DJ, et al. Dose reduced busulfan, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for human immunodeficiency virus associated lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Study 020. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14: 59–66.

Stebbing J, Gazzard B, Mandalia S, Teague A, Waterston A, Marvin V, et al. Antiretroviral treatment regimens and immune parameters in the prevention of systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2177–83.

Stebbing J, Mandalia S, Palmieri C, Nelson M, Gazzard B, Bower M. Burkitt's lymphoma and previous AIDS-defining illnesses are not prognostic factors in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 8538–40.

Straus DJ, Huang J, Testa MA, Levine AM, Kaplan LD. Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: analysis of AIDS clinical trials group protocol 142-low-dose versus standard dose m-BACOD plus granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 3601-6.

Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Stat Fact Sheets 2006. <http://seer.cancer.gov>.

Suzuki K, Nakazato T, Sanada Y, Mihara A, Tachikawa N, Kurai H, et al. Successful treatment with hyper-CVAD and highly active anti-retroviral therapy (HAART) for AIDS-related Burkitt lymphoma. *Rinsho Ketsueki.* 2010; 51: 207-12.

Swerdlow SH, Campo E, Jaffe ES (Eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* IARC: Lyon 2008.

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.

Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Faderl S, Albitar M, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 2461-70.

Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006; 106: 1569-80.

Tirelli U, Vaccher E, Serraino D, Bertola G, Saracchini S, Volpe R, et al. Comparison of presenting clinical and laboratory findings of patients with persistent generalized lymphadenopathy (PGL) syndrome and malignant lymphoma (ML). *Haematologica.* 1987; 72: 563-5.

Tirelli U, Errante D, Oksenhendler E, Spina M, Vaccher E, Serraino D, et al. Prospective study with combined low-dose chemotherapy and zidovudine in 37 patients with poor-prognosis AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. French-Italian Cooperative Study Group. *Ann Oncol.* 1992; 3: 843-7.

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: 1758-67.

Tirelli U, Spina M, Jaeger U, Nigra E, Blanc PL, Liberati AM, et al. Infusional CDE with rituximab for the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: preliminary results of a phase I/II study. *Recent Results Cancer Res.* 2002; 159: 149-53.

Toffoli G, Corona G, Cattarossi G, Boiocchi M, Di Gennaro G, Tirelli U, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2004; 15: 1805-9.

Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O, 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: 155-63.

Vaccher E, Spina M, Talamini R, Zanetti M, di Gennaro G, Nasti G, et al. Improvement of systemic human immunodeficiency virus-related non Hodgkin lymphoma outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 11: 1556-64.

Van Krieken JH, Langerak AW, Macintyre EA, Kneba M, Hodges E, Sanz RG, et al. Improved reliability of lymphoma diagnostics via PCR-based clonality testing: report of the BIOMED-2 Concerted Action BHM4-CT98-3936. *Leukemia.* 2007; 21: 201-6.

Vockerodt M, Morgan SL, Kuo M, Wei W, Chukwuma MB, Arrand JR, et al. The Epstein-Barr virus oncoprotein, latent membrane protein-1, reprograms germinal centre B cells towards a Hodgkin's Reed-Sternberg-like phenotype. *Journal of Pathology.* 2008; 216: 83-92.

Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, Qin J, Portlock C, Moskowitz C, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer.* 2003; 98: 1196-205.

Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, Cole D, Pearson D, Drbohlav N, et al. Dose adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: A pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood.* 2002; 99: 2685-93.

Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, Hegde U, Grant N, Steinberg SM, Raffeld M, Gutierrez M, Chabner BA, Staudt L, Jaffe ES, Janik JE. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2717-24.

Xicoy B, Ribera JM, Romeu J, Mate JL, Milla F, Feliu E. Response to highly active antiretroviral therapy as the only therapy in an HIV-infected patient with interfollicular Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2007a; 48: 2058–9.

Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, Berenguer J, Rubio R, Mahillo B, et al. Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007b; 92: 191-8.

Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, Berenguer J, Rubio R, Mahillo B. Limited prognostic value of the International Prognostic Score in advanced stage human immunodeficiency virus infection-related Hodgkin lymphoma treated with the doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine regimen. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50: 1718-20.

Xicoy B, Ribera JM, Mate JL, Tapia G, Morgades M, Navarro JT, et al. Immunohistochemical expression profile and prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma with or without human immunodeficiency virus infection. *Leuk Lymphoma*. 2010; 51: 2063-9.

Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, La Cruz J, Oriol A, Valencia E, et al. Comparison of CHOP treatment with specific short-intensive chemotherapy in AIDS-related Burkitt's lymphoma or leukemia. *Med Clin (Barc)*. 2011 26; 136: 323-8.

Ziegler JL, Bluming AZ, Morrow RH, Fass L, Carbone PP. Central nervous system involvement in Burkitt's lymphoma. *Blood*. 1970; 36: 718–28.

X. ANEXO: TRABAJOS PUBLICADOS/PENDIENTES DE PUBLICACIÓN

X.1 Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma

X.2 Limited prognostic value of the International Prognostic Score in advanced stage human immunodeficiency virus infection-related Hodgkin lymphoma treated with the doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine regimen

X.3 Comparison of CHOP treatment with specific short-intensive chemotherapy in AIDS-related Burkitt's lymphoma or leukaemia

X.4 Dose-intensive chemotherapy including rituximab is highly effective in HIV-infected patients with Burkitt's lymphoma or leukemia: parallel cohort study of 81 patients



Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma

Blanca Xicoy, Josep-María Ribera, Pilar Miralles, Juan Berenguer, Rafael Rubio, Beatriz Mahillo, María-Eulalia Valencia, Eugenia Abella, Armando López-Guillermo, Ana Sureda, Mireia Morgades, José-Tomás Navarro, Herminia Esteban *on behalf of GESIDA and GELCAB Groups, Spain*

From the Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain (BX, J-MR, MM, J-TN); GESIDA group, Spain (PM, JB, RR, BM, M-EV, HE); GELCAB group, Spain (BX, J-MR, EA, AL-G, AS, J-TN).

Funding: this work was supported by grants 3690-02 and 36606/06 from FIPSE and P-EF-05 from FIJC (José Carreras International Leukemia Foundation). The GESIDA group is supported in part by a grant from Health National Ministry (Plan Nacional sobre el SIDA).

Manuscript received July 3, 2006.
Accepted January 5, 2007.

Correspondence:
Josep-María Ribera,
Clinical Hematology Department,
Institut Català d'Oncologia- Hospital
Universitari Germans Trias
i Pujol, C/Canyet s/n,
08916 Badalona, Spain
E-mail: jribera@iconcologia.net

ABSTRACT

Background and Objectives

Although doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD) is considered the standard chemotherapy regimen for Hodgkin's lymphoma (HL), information on the results of this therapy in human immunodeficiency (HIV)-related HL is scarce. We analyzed the results of the ABVD regimen and highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with advanced stage, HIV-related HL.

Design and Methods

From January 1996 to December 2005, 62 HIV-infected patients with newly diagnosed HL were treated in 15 Spanish hospitals. Six to eight cycles of ABVD and HAART were planned. Response to chemotherapy, overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were recorded.

Results

The median age of the patients was 37 years (range, 24-61) and 29 (47%) had a previously known diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome. The median CD4 lymphocyte count at diagnosis was 129/ μ L (range 5-1,209). The histologic subtype of HL was nodular sclerosis in 17 patients (27%), mixed cellularity in 25 (41%), lymphocyte depletion in 10 (16%) and non-specified in the remaining 10 (16%). Twenty-one (34%) patients were in stage III and 41 (66%) in stage IV. The scheduled six to eight ABVD cycles were completed in 82% of cases. Six patients died during induction, 54 (87%) achieved a complete response (CR) and two were resistant. After a median follow-up of 39 and 47 months, 5-year EFS and OS probabilities were 71% (47-95) and 76% (65-87), respectively. An immunological response was observed in 24 out of 43 patients (56%) and a virological response in 27 out of 40 (68%). The immunological response to HAART had a positive impact on OS and EFS ($p=0.002$ and $p=0.001$, respectively).

Interpretation and Conclusions

In patients with advanced stage, HIV-related HL, treatment with ABVD together with HAART is feasible and effective. This supports the concept that patients with HIV-related HL should be treated in the same way as immunocompetent patients if HAART, adequate supportive therapy and anti-infectious prophylaxis are given concomitantly. An immunological response to HAART has a positive impact on OS and EFS.

Key words: Hodgkin's lymphoma, HIV-related, advanced stage, ABVD, HAART.

Haematologica 2007; 92:191-198

©2007 Ferrata Storti Foundation

Hodgkin's lymphoma (HL) is one of the most common non-acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-defining tumors in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients.¹ Its aggressive behavior includes unfavorable histological subtypes, advanced stage and extranodal involvement at diagnosis.²⁻⁶ Although in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART) the incidence of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) has declined according to several studies, this does not seem to be the case for HL. In recent years improvements have been observed in the survival of both patients with HIV-related NHL and those with HL.⁷⁻⁹ There are several possible reasons for these improvements. First, HAART increases CD4 lymphocyte counts and, concomitantly, reduces the risk of opportunistic infections; second, an improvement in the immunodeficiency status could prevent relapse of the lymphoma; and third, improvements in supportive therapy, e.g. the use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) together with chemotherapy, are useful for preventing hematologic toxicity and for avoiding a delay or reduction in doses of cytotoxic drugs. Nevertheless, the optimal approach for HIV-related HL in the HAART era is still unknown. Since 1996, several chemotherapy schedules (Stanford V,¹⁰ BEACOPP,¹¹ BEVEP),¹² given together with HAART and G-CSF, have been applied with encouraging results. Surprisingly, there is scarce information on the results of ABVD (considered the standard therapy for HL in non-immunocompromised patients) combined with HAART in HIV-related HL. In fact, in the HAART era only a small series of eight patients with HIV-related HL treated with ABVD (of whom only two received HAART concomitantly) has been published.¹³

The main objective of this retrospective study from the Spanish GESIDA (*Grupo Español de Estudio del SIDA*) and GELCAB (*Grup d'Estudi dels Limfomes de Catalunya i Balears*) groups was to analyze the results of the ABVD regimen plus HAART in a series of 62 patients with advanced stage HIV-related HL.

Design and Methods

From January 1996 to December 2005, 62 patients diagnosed with HIV-related HL in advanced stages (III and IV according to the Ann Arbor staging system)¹⁴ in 15 Spanish hospitals and treated with ABVD and HAART were retrospectively analyzed. These patients represent 76.5% (62 out of 81) of the cases of advanced-stage HL diagnosed in these institutions over the study period.

The following clinical parameters were recorded in each patient: age, sex, risk activity (i.v. drug use, heterosexual activity, homosexual/bisexual activity), prior diagnosis of AIDS, time interval from diagnosis of HIV infection to HL, presence of B symptoms, complete blood cell counts, CD4 lymphocyte count, histologic subtype and extranodal involvement. HIV serology was assessed by enzyme-

linked immunoabsorbent assay and confirmed by western blot in all patients. The revised Centers for Disease Control (CDC) classification system for HIV infection was used for the diagnosis of AIDS.¹⁵ The viral load of HIV was measured in each participating center. The diagnosis of HL was performed by biopsy study in all cases and all were classified according to the World Health Organization (WHO) classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues in each center.¹⁶

HAART consisted of one or two protease inhibitors and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors and was administered concomitantly with ABVD, following the recommendations of the GESIDA group.¹⁷ Patients received trimethoprim-sulfamethoxazole (160/800 mg) thrice weekly or aerosolized pentamidine (300 mg inhaled) as prophylaxis against *Pneumocystis jiroveci* infection. According to the policy of each center, six to eight cycles of standard ABVD therapy (doxorubicin 25 mg/m², bleomycin 10 mg/m², vinblastine 6 mg/m², dacarbazine 375 mg/m²), administered intravenously on days 1 and 15 (each cycle lasted 28 days), were planned to be administered. Patients received G-CSF (5 µg/Kg/day subcutaneous) during the ABVD treatment according to institutional practices. Involved field radiotherapy was given after chemotherapy if there was bulky disease at diagnosis or a residual mass after the completion of chemotherapy.

Complete response (CR) was considered as the lack of evidence of HL at the end of treatment lasting for at least 1 month after the completion of chemotherapy. Any other situation (partial response, stable disease or progression) was considered as therapeutic failure. Relapse was defined as the presence of HL in a patient who had been in complete remission 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, failure or death from any cause or last control in remission.¹⁸ There was considered to have been a virological response to HAART when the total HIV-1 RNA loads were below the limit of detection in serum (according to the reference level of each center) after being on HAART treatment for at least 6 months. An immunological response to HAART was considered to have occurred if there was an increase of CD4 lymphocyte counts over 100/mm³, and always over 200/mm³, after being on HAART treatment for at least 6 months.¹⁹ The chemotherapy schedule was considered to have been delayed when there was an over 10% delay in one or more cycles at any time throughout the chemotherapy program. Patients were regularly restaged every 3 months in the first year, every 6 months during the second year and once a year thereafter. This study was conducted according to the rules of good clinical practice of the GESIDA and GELCAB groups.

Statistical analysis

A descriptive analysis of the different variables was performed. Bivariate tests (Student's t-test, the Mann-Whitney U-test and variance analysis when appropriate) were used to compare quantitative variables, and the χ^2 or Fisher's exact test was employed to assess differences in proportions. All the comparisons were two-tailed. Actuarial curves for EFS and OS were plotted according to the Kaplan-Meier method²⁰ and were compared by the log-rank test.²¹ 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 achievement of CR and multivariate analyses for EFS and OS were performed using the Cox proportional hazard-regression model.²² Statistical analyses were carried out using the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) package version 12 for Windows.

Table 1. Main characteristics of the HIV infection and HL in the 62 patients in the series.

HIV infection parameters	Number (percentage)
Risk activity (n=62)	
Intravenous drug use	33 (53)
Heterosexual	15 (24)
Homosexual/bisexual	13 (21)
Unknown	1 (2)
AIDS before HL (n=62)	29 (47)
CD4 lymphocyte count/ μ L at HL diagnosis* (n=62)	129 (5-1,209)
CD4 lymphocyte count <100/ μ L (n=62)	22 (35)
HIV viral load (copies/mL) at diagnosis* (n=62)	1,4 (0-3,9 \times 10 ⁵)
HIV viral load below the limit of quantification (n=62)	11 (20)
HAART at HL diagnosis (n=62)	47 (76)
HL characteristics	
Histologic subtype (n=62)	
Mixed cellularity	25 (41)
Nodular sclerosis	17 (27)
Lymphocyte depletion	10 (16)
Non-specified	10 (16)
ECOG score (n=53)	
0	6 (11)
1	25 (48)
2	17 (32)
3	4 (7)
4	1 (2)
B symptoms (n=62)	55 (89)
Bone marrow involvement (n=59)	33 (55)
Ann Arbor stage (n=62)	
III	21 (34)
IV	41 (66)

HIV: human immunodeficiency virus; *: median (range); HAART: highly active antiretroviral therapy; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome; HL: Hodgkin's lymphoma; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Results

Patients' characteristics

Table 1 shows the main HIV infection-related characteristics and HL parameters of the patients of the series. The median age of the series was 37 years (range 24-61) and 54 of the patients (87%) were male. Twenty-nine of the patients (47%) had a previously known diagnosis of AIDS. The median time from diagnosis of HIV infection to HL was 5 years (range, 0-10). The most frequent risk activity for HIV infection was i.v. drug use. Most patients (75%) had been receiving HAART at the time of HL diagnosis for a median of 13 months (range, 1-109). However, the median CD4 lymphocyte count at the time of HL diagnosis was 129/ μ L (range, 5-1,209) and only 21/56 were in virologic response at diagnosis of HL. The most frequent HL subtype was mixed cellularity (41%). The HL subtype could not be assessed in ten patients because the diagnosis was made in extranodal sites. Forty-two percent of patients had an ECOG score \geq 2 and two thirds were in stage IV, with bone marrow involvement in 55% of patients.

Table 2. Treatment and response to therapy in the 62 patients in the series.

	Number of patients (percentage)
ABVD (6-8 cycles) completed	51 (82)
Involved field radiotherapy after ABVD	3 (5)
Resistance	2 (3)
Complete response	54 (87)
Relapse	6/54 (11)
Death	15
On induction	6*
Resistance	2°
Relapse	3
HIV	2
Other	
Traffic accident	1
Pneumonia	1
Median follow-up, months (range)	
EFS	39 (3-97)
OS	47 (4-107)
5-yr. EFS probability, % (95% CI)	71 (47-95)
5-yr. OS probability, % (95% CI)	76 (65-87)
Change in some of the antiretroviral agents of HAART	37 (60%)
Virologic response to HAART	27/40 (68%)
Immunologic response to HAART	24/43 (56%)

ABVD: doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; *: sepsis due *Candida parapsilosis* (1 patient), sepsis due *Staphylococcus epidermidis* (1 patient), unknown (1 patient), Hodgkin's lymphoma and human immunodeficiency virus-related events (3 patients); **: one patient was considered as resistant after having received five cycles, the other received the six scheduled cycles; HIV: human immunodeficiency virus; HL: Hodgkin's lymphoma; EFS: event-free survival; OS: overall survival; HAART: highly active antiretroviral therapy.

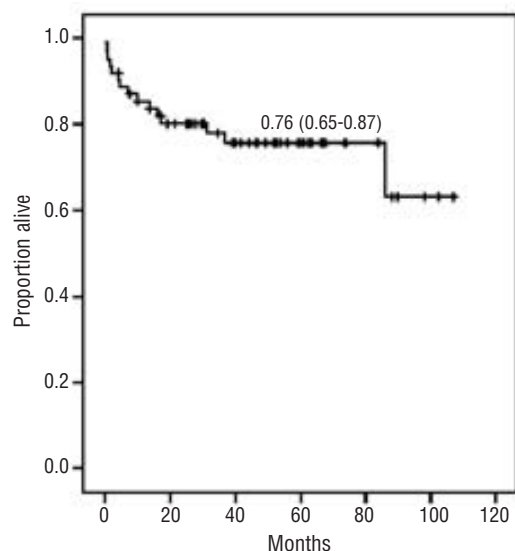


Figure 1. Overall survival of the 62 patients in the series.

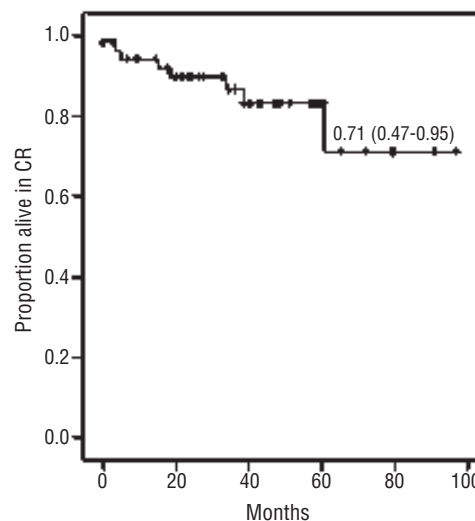


Figure 2. Event-free survival of the 54 patients in the series who survived induction therapy.

Response to chemotherapy and survival

Table 2 shows the main results of ABVD therapy. Six cycles were given to 42 patients and eight cycles to 9. Treatment with the scheduled six to eight ABVD cycles was completed in 82% of patients. The reasons for not completing the scheduled treatment were toxic death in three patients, resistance in one, HL and HIV-related death in three and unknown in four patients (all were withdrawn from the protocol: one after receiving three cycles, one after receiving four cycles, and the other two after receiving five cycles). Of the 51 patients who completed the scheduled treatment, cycles had to be delayed in 21 (41%), mainly due to neutropenia. Of the eight patients in whom induction failed, three died in induction, two due to resistance to chemotherapy and three died due to HL and HIV-related infection (Table 2). Fifty-four of the 62 (87%) patients achieved a CR. G-CSF was given after ABVD chemotherapy to 10 out of 50 (20%) patients.

Figures 1 and 2 show the EFS and OS probabilities of the series. As can be seen, after a median follow-up of 39 and 47 months, 5-year (95% CI) EFS and OS probabilities were 71% (47%-95%) and 76% (65%-87%), respectively. Table 3 shows the results of the univariate analysis of prognostic factors for CR. In the present study a virological response was observed after completion of chemotherapy in 27 out of 40 (68%) evaluable patients and an immunological response in 24 out of 43 evaluable patients (56%). EFS and OS were better, although not statistically significantly so, in patients who had a virological response (5-year EFS probability of $69 \pm 31\%$ for non-responders versus $89 \pm 11\%$ for responders, $p=0.156$ and 5-year OS probability of $69 \pm 30\%$ for non-responders versus $88 \pm 12\%$ for respon-

ders, $p=0.385$), whereas immunologic response was associated with EFS and OS (Figures 3 and 4). Delays in administering the therapy did not have a significant impact on either EFS or OS.

Discussion

The results of this study show that the use of the standard ABVD therapy together with HAART is feasible in advanced stages of HIV-related HL and that the therapeutic response is similar to that observed in other studies using different multiagent schedules (Table 4). An immunological response to HAART had a positive impact on both EFS and OS. To the best of our knowledge, this is the largest series of patients with advanced stage HIV-related HL treated with ABVD together with HAART. The main limitation of this study is its retrospective and multicenter nature. For this reason, a selection bias cannot be ruled out (the patients analyzed represent 76.5% of the patients diagnosed in the participating centers) and the information on toxicity is limited.

Before the generalized use of HAART, the results of treatment of HIV-related HL were poor. Errante *et al.* conducted a randomized study applying full or dose-reduced schedules of EBV (epirubicin, bleomycin and vinblastine) together with zidovudine (given from the beginning of therapy or started after the third cycle) as antiretroviral therapy. The rate of opportunistic infection was significantly lower in patients receiving dose-reduced treatment, although OS remained unchanged.²³ The same Italian group conducted a prospective non-randomized trial adding prednisone to EBV (EBVP schedule) with zidovudine or dideoxinosyne as anti-

Table 3. Univariate analyses of prognostic factors for attaining complete remission.

Variable	Category	N	CR (%)	No CR (%)	p value
Age (years)	≥37	29	27	2	0.255
	>37	32	27	5	
Sex	Male	54	47 (87)	7 (13)	0.727
	Female	8	7 (88)	1 (12)	
Risk activity	Drug abuse	33	28 (85)	5 (15)	0.777
	Homosexual/bisexual	13	11 (85)	2 (15)	
	Heterosexual	15	14 (93)	1 (7)	
	Unknown	1	1 (100)	0 (0)	
AIDS before HL	Yes	29	24 (83)	5 (17)	0.282
	No	33	30 (91)	3 (9)	
Undetectable HIV VL (at diagnosis)	Yes	21	17 (81)	4 (19)	0.230
	No	35	32 (91)	3 (9)	
Histologic subtype	Mixed cellularity	25	23 (92)	2 (8)	0.438
	Nodular sclerosis	17	15 (88)	2 (12)	
	Lymphocyte depletion	10	9 (90)	1 (10)	
	Non-specified	10	7 (70)	3 (30)	
ECOG score	0	6	6 (100)	0 (0)	0.43
	1	25	20 (80)	5 (20)	
	2	17	16 (94)	1 (6)	
	3	4	4 (100)	0 (0)	
	4	1	1 (100)	0 (0)	
B symptoms	Yes	55	47 (85)	8 (15)	0.360
	No	7	7 (100)	0 (0)	
Extranodal involvement	<2	34	30 (88)	4 (12)	0.663
	≥2	17	15 (88)	2 (12)	
BM involvement	Yes	33	29 (88)	4 (12)	0.933
	No	26	23 (89)	3 (11)	
Stage	III	21	19 (91)	2 (9)	0.447
	IV	41	35 (85)	6 (15)	
G-CSF	Yes	10	9 (90)	1 (10)	0.603
	No	40	37 (93)	3 (7)	
Radiotherapy	Yes	3	3 (100)	0 (0)	0.681
	No	48	42 (87)	6 (12)	
HAART	Before HL	47	39 (83)	8 (17)	0.231
	During ABVD	14	14 (100)	0 (0)	
	After ABVD	1	1 (100)	0 (0)	
CD4 lymphocyte count/μL	<200	36	30 (83)	6 (17)	0.438
	>200	26	24 (92)	2 (8)	
	<100	22	17 (78)	5 (22)	
>100	40	37 (93)	3 (7)		
Virologic response	Yes	27	26 (96)	1 (4)	0.675
	No	13	13 (100)	0 (0)	
Immunologic response	Yes	24	24 (100)	0 (0)	0.442
	No	19	18 (95)	1 (5)	

CR: complete remission; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome; HIV: human immunodeficiency virus; HL: Hodgkin's lymphoma; VL: viral load; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BM: bone marrow; ABVD: doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor; HAART: highly active antiretroviral therapy.

retroviral therapy together with G-CSF. In this case, 74% of the patients achieved a CR. However, the relapse rate was high (38%) and the median survival was 16 months, with OS probability of 32% and disease-free survival probability of 53% at 36 months.²⁴ In the era of HAART, several prospective studies have analyzed the feasibility and results of multiagent chemotherapy in HIV-related HL given concomitantly with HAART. The regimens studied include Stanford V,¹⁰ BEACOPP¹¹ and VEBEP.¹² All have proven to be feasible and highly effective in HIV-related HL. Spina *et al.* evaluated the feasibility and the results of the Stanford V¹⁰ regimen and, more recently, the VEBEP schedule.¹² The Stanford V schedule showed high hematologic toxicity

(78% of patients developed grade 3 or 4 neutropenia), although 69% of patients were able to complete the treatment without a reduction or delay in doses. An International Prognostic Score (IPS)²⁵ higher than 2 was associated with poor OS and freedom from progression. The 3-year disease-free survival and OS were 76% and 83%, respectively. In the VEBEP study, preliminary data showed a high percentage of CR (75%) with a low relapse rate (10%), moderate toxicity and excellent overall and disease-free survival probabilities (86% and 90% at 2 years, respectively). Hartmann *et al.*¹¹ reported on a small series of 12 patients treated with the BEACOPP regimen, five of whom were on antiretroviral therapy (in the five patients recruited before 1997, anti-

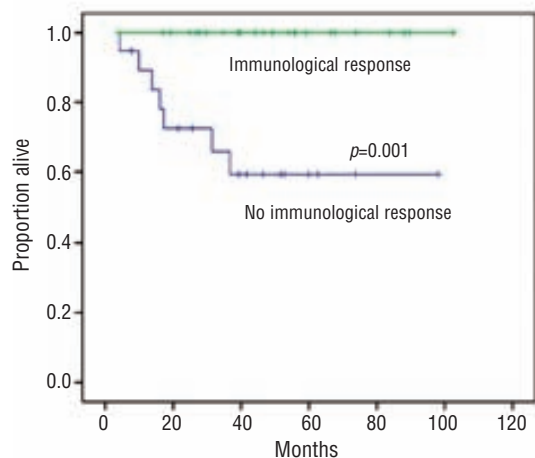


Figure 3. Overall survival probability according to the immunological response.

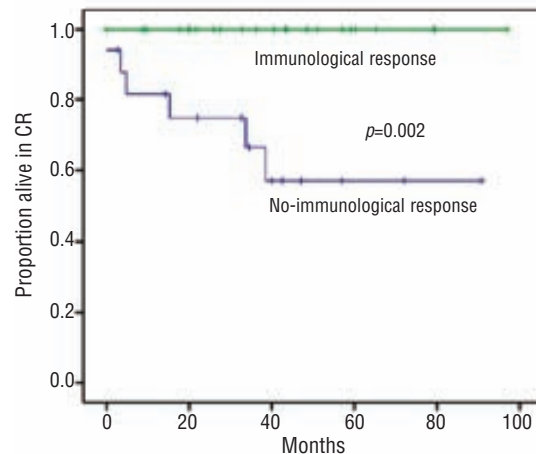


Figure 4. Event-free survival probability according to the immunological response.

retroviral therapy was discontinued during chemotherapy). All patients achieved a CR and eight patients were able to complete the treatment. Hematological toxicity was frequent (grade 3-4 neutropenia in 75% of patients). Three out of the 12 patients died within the study period.

The clinical characteristics of the patients in the present series are comparable to those of patients included in these previously mentioned trials (Table 4). It is of note that patients from our study were more immunocompromised at the time of HL diagnosis than in the other studies, despite the fact that 76% of them were receiving HAART. The median CD4 lymphocyte count was 125/ μ L and only 37% of patients had a viral load below the limit of quantification at the time the HL was diagnosed. Nonetheless, 82% of the patients were able to complete the planned treatment. A similar CR rate (87%) was found in our study, which compares with 81% and 75% observed in the studies of the Stanford V¹⁰ and VEBEP¹² regimens, respectively. The percentage of relapses was higher among patients treated with the VEBEP regimen (38% versus 11% in our study). While 69% of patients completed the treatment plan without any reduction or delay in the Stanford V trial and 5 out of 12 did so in the BEACOPP study,¹⁰ chemotherapy was delayed in 41% of the patients in our retrospective study. With respect to OS, our results are similar to those of the above mentioned studies. Regarding prognostic factors, an IPS higher than 2 was associated with poor OS and freedom-from-progression rates in the Stanford V regimen. Unfortunately, the retrospective and multicenter nature of our study did not enable evaluation of the potential prognostic impact of the IPS in our series.

The influence of HAART on the outcome of HIV-related lymphomas has been studied by some groups. In non-Hodgkin's lymphoma, Oriol *et al.*²⁶ demonstrated better OS in HIV-infected patients treated with a specif-

Table 4. Studies in patients with HIV-associated Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and HAART.

Regimen (reference)	Stanford V ⁹	BEACOPP ¹⁰	VEBEP ¹¹	ABVD (Present study)
Number of patients	56	12	28	62
Median age, yr. (range)	38 (28-64)	33 (22-49)	39 (NS)	37 (24-61)
Stages III-IV(%)	71	92	71	100
B symptoms (%)	74	83	NS	89
Median CD4 lymphocyte counts/ μ L (range)	238 (32-1,008)	205 (110-1,020)	257 (44-589)	129 (5-1,209)
Median HIV RNA/mL (range)	3,400 (60-455,000)	16,846 (0-1,086,398)	9,402 (89-500,000)	14,000 (0-39,000)
Known HIV infection(%)	20	25	32	47
HAART at diagnosis	yes	yes	yes (25% patients)	yes
G-CSF	yes	yes	NS	20% patients
Complete response (%)	81	100	75	87
Survival probability, % (years)	51 (3)	NA	86 (2)	76 (5)

Stanford V: doxorubicin, vinblastine, meclizetamine, etoposide, vincristine, bleomycin and prednisone; BEACOPP: cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, procarbazine, prednisone, bleomycin and vincristine; VEBEP: epirubicin, cyclophosphamide, vinorelbine, bleomycin and prednisone; ABVD: doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; HIV: human immunodeficiency virus; HAART: highly active antiretroviral therapy; G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor; NS: not specified; NA: not applicable.

ic Burkitt's lymphoma protocol, especially if they had a virological response to HAART, and Navarro *et al.*²⁷ reported a better CR rate and better overall and disease-free survival in diffuse large-B cell lymphoma when treated with CHOP concomitantly with HAART. In the latter study, patients in virological response to HAART (15 out of the 25 evaluable cases) had a better survival. In the HIV-HL setting, two studies have evaluated the impact of the response to HAART given together with chemotherapy. Firstly, our group reported a series of 45 patients in whom the CR rate, OS and disease-free survival were significantly better in patients taking HAART than in patients who were not, but the influence of the response to HAART was not evaluated.⁷ The second study, conducted by Hoffmann *et al.*,⁸ analyzed the impact of HAART on survival in 57 HIV-related HL patients treated with different chemotherapy schedules, including ABVD. The factors independently associated with better OS were the virological and/or immunological response to HAART, together with complete remission attainment and age less or equal to 45 years. Virological response was analyzed as a marker of response to HAART in most of the studies previously mentioned, thereby demonstrating that this response influences OS and EFS. Nevertheless, response to HAART can also be evaluated in terms of immunological response, although there are few data on the impact of this type of response in HIV-related lymphomas. Our study focused on both issues, immunological and virological responses. To the best of our knowledge, this is the first study demonstrating that immunological response is associated with a better OS and EFS in the HL setting. In addition, virological response was associated with a better, albeit not statistically significantly improved, EFS and OS. The reasons for the favorable impact of HAART response on survival in AIDS-related HL and NHL are speculative. However, control of viral replication could decrease the continuous activation of the lymphoid system, which is one of the features involved in AIDS-related lymphomagenesis.²⁸ On the other hand, the improved immunological status, demonstrated by a sustained increase in CD4 lymphocyte counts could control the re-emergence of malignant lymphoid clones.

In spite of the fact that ABVD is considered the standard therapy for HL, there is surprisingly little information on its use in HIV-related HL. In the pre-HAART era, the results of the therapy of HIV-related HL with ABVD and G-CSF were disappointing, with less than a 50% CR rate, a median survival of only 1.5 years and a high rate of life-threatening neutropenia and opportunistic infections, as reported by Levine *et al.*²⁹ More recently, the addition of HAART and G-CSF to ABVD produced

encouraging results in a small series of eight patients, all of whom had responses, who had a median survival of 43.5 months, as reported by Gastaldi *et al.*¹³ In our study, treatment with ABVD was given concomitantly with HAART in all patients and 20% also received G-CSF. Eighty-two percent of the patients completed the scheduled six to eight cycles. The induction mortality rate was only 10% and there was a low number of HIV-related deaths. The CR rate was high (87%) and only six (11%) patients relapsed, thus confirming the efficacy of ABVD in these patients. Our results of ABVD therapy in the HAART era confirm that HAART plays an important role in the management of HIV-related HL, as has been observed in previous studies.^{7,8}

In conclusion, ABVD together with HAART is feasible and highly active in patients with advanced stage HIV-related HL with a similar efficacy to that observed in other chemotherapy schedules. This supports the concept that patients with HIV-related HL should be treated in the same way as non-immunocompromised patients if HAART and adequate supportive therapy and anti-infectious prophylaxis are given concomitantly. Improvement in the response to HAART is essential to achieve maximum benefits from the treatment of HIV-related HL.

Appendix

The following institutions and investigators participated in the study: Germans Trias i Pujol. Badalona (B Xicoy, JM Ribera, JT Navarro, M Morgades, JL Mate), General Universitario Gregorio Marañón. Madrid (P Miralles, J Berenguer, J Cosín, JC López), 12 de Octubre. Madrid (R Rubio, F Pulido, V Moreno, C Cepeda), Carlos III. Madrid (ME Valencia, V Moreno, J González), Universitario de San Carlos. Madrid (MJ Téllez, J Vergas, V Estrada, V Roca), La Paz. Madrid (ML Montes, JR Arribas, J. Gonzalez-Garcia), La Fe. Valencia (J Lacruz, J López, M Salavert), Virgen de la Victoria. Málaga (J Santos, R Palacios, M Márquez), Virgen de la Salud. Toledo (MA Sepúlveda), Reina Sofía. Córdoba (J de la Torre, A Rivero, M García), Ramón y Cajal. Madrid (V Pintado, A Antela, L Patier), del Mar. Barcelona (E Abella), Clínic. Barcelona (A López-Guillermo), Sant Pau. Barcelona (A Sureda), Mataró. Mataró (LI Rodríguez).

Authors' Contributions

BX and JMR were primarily responsible for the evaluation of the data and the design of the paper. Both authors contributed equally to this work. BM and MM analyzed the data. The remaining authors (PM, JB, RR, MV, JN, EA, AL, AS) qualified for authorship according to the WAME criteria, reported on the patients and followed them clinically. These contributions explain the order of the authors.

Conflicts of Interest

The authors reported no potential conflicts of interest.

References

- Frish M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001;4:1736-45.
- Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, Franzen C, Diehl V. Current treatment strategies for patients with Hodgkin's lymphoma and HIV infection. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004;4:401-10.
- 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.
- Andrieu JM, Roithmann S, Tourani JM, Levy R, Desablens B, Le Maingnan C, et al. Hodgkin's disease during HIV Infection: the French registry experience. French Registry of HIV-Associated Tumors. *Ann Oncol* 1993;4:635-41.
- Ames ED, Conjalka MS, Goldberg AF, Hirschman R, Jain S, Distenfeld A, et al. Hodgkin's disease and AIDS. Twenty-three new cases and a review of the literature. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5:343-56.
- Ree HJ, Strauchen JA, Khan AA, Gold JE, Crowley JP, Kahn H, et al. Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. Clinicopathologic studies of 24 cases and preponderance of mixed cellularity type characterized by the occurrence of fibrohistiocytoid stromal cells. *Cancer* 1992;69:1614-21.
- 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;16:1973-76.
- Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, Faetkenheuer G, Stellbrink HJ, van Lunzen J, et al. Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004;125:455-62.
- Tirelli U, Vaccher E, Rossi G, Schiantarelli C, Fasan M, Spina M. Hodgkin's disease and HIV infection (HD-HIV) in pre- and post- HAART era: the GICAT (Italian Cooperative Group on AIDS and tumors) experience in 139 patients. *Blood* 2005; 106:415a[abstract].
- Spina M, Gabarre J, Rossi G, Fasan M, Chiantarelli C, Nigra E, et al. Stanford V and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Blood* 2002;100:1984-88.
- Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, Franzen C, Sieber M, Wöhrmann A, et al. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Ann Oncol* 2003;14:1562-9.
- Spina M, Rossi G, Antinori A, Allione B, Fasan M, Rizzardini G, et al. VEBEP regimen and highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with HD and HIV Infection (HD-HIV). *Blood* 2005; 106:100a [abstract].
- Gastaldi R, Martino P, Gentile G, Picardi V, De Propios MS, Pirillo MF, et al. Hodgkin's disease in HIV-infected patients: report of eight cases usefully treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastin and dacarbazine (ABVD) plus granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Oncol* 2002;13:1157-60.
- Carbonne PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-61.
- Centers for Disease Control "1993 revised classification system for HIV infection and expands surveillance case definition for AIDS adolescents and adults": *MMWR* 1992;41:1-18.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November, 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-49.
- Miralles P, Rubio C, Berenguer J, Ribera JM, Calvo F, Díaz-Mediavilla J, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida sobre el diagnóstico y tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2002;118:225-36.
- Cheson BD, Bennet JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trial in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21: 4642-9.
- Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassari A, Serraino D, Ciancio BC, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1483-91.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958;53: 457-81.
- Peto R, Pike MC. Conservatism of the approximation $\Sigma(O-E)^2/E$ 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 Roy Statist Soc* 1972;3:187-200.
- Errante D, Gabarre J, Ridolfo AL, Rossi G, Nosari AM, Gisselbrecht C, et al. Hodgkin's disease in 35 patients with HIV infection: an experience with epirubicin, bleomycin, vinblastine and prednisone chemotherapy in combination with antiretroviral therapy and primary use of G-CSF. *Ann Oncol* 1999; 10: 189-95.
- Errante D, Tirelli U, Gastaldi R, Milo D, Nosari AM, Rossi G, et al. Combined antineoplastic and antiretroviral therapy for patients with Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection. A prospective study of 17 patients. The Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT). *Cancer* 1994;73:437-44.
- 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;339:1506-14.
- Oriol A, Ribera JM, Brunet S, Esteve J, Potro E, Abella E, et al. Influence of highly active antiretroviral therapy in the outcome of AIDS-related Burkitt's lymphoma or leukaemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. *Haematologica* 2005;90:990-2.
- Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Romeu J, Sirera G, Mate JL, et al. Favorable impact of virological Response to HAART on survival in patients with AIDS-related lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2002; 43:1837-42.
- Gaidano G, Carbone A, Dalla-Favera R. Pathogenesis of AIDS-related lymphomas. *Am J Pathol* 1998; 152:623-30.
- 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* 2000; 24:444-50.

LETTER TO THE EDITOR

Limited prognostic value of the International Prognostic Score in advanced stage human immunodeficiency virus infection-related Hodgkin lymphoma treated with the doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine regimen

BLANCA XICOY^{1,3}, JOSEP-MARÍA RIBERA^{1,3}, PILAR MIRALLES², JUAN BERENGUER², RAFAEL RUBIO², BEATRIZ MAHILLO², MARÍA-EULALIA VALENCIA², EUGENIA ABELLA³, ARMANDO LÓPEZ-GUILLERMO³, ANA SUREDA³, MIREIA MORGADES¹, JOSÉ-TOMÁS NAVARRO^{1,3}, & HERMINIA ESTEBAN²;
ON BEHALF OF GESIDA AND GELCAB GROUPS, SPAIN

¹Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, ²GESIDA group, Spain, and ³GELCAB group, Spain

(Received 27 May 2009; revised 7 July 2009; accepted 8 July 2009)

In patients infected with human immunodeficiency virus (HIV), Hodgkin lymphoma (HL) displays a more aggressive behavior than in non-immunocompromised patients. However, in the highly active antiretroviral therapy (HAART) era, several studies have shown that the response rate and survival of these patients are similar to that of immunocompetent patients [1–4]. In our series of patients with advanced stage HIV-related HL, treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD) and HAART, the immunological response to HAART had a positive impact on overall survival (OS) and event-free survival (EFS) [4].

The International Prognostic Score (IPS) is a useful seven-factor prognostic score for prediction of outcome in newly diagnosed patients with HL in advanced stages. However, patients with HIV-related HL were excluded from this prognostic model [5]. The accuracy of IPS for outcome prediction in these patients has not been extensively studied. Spina *et al.* [6] reported the results of the Stanford V regimen and HAART in patients with bulky limited stage or advanced stages (III and IV) HIV-related HL, with a significantly different 3-year freedom from progression (FFP) and shorter survival in patients with IPS higher than 2 (83% *vs.* 52%, $p=0.02$). The results

were comparable with those observed in HIV-negative patients with HL treated with the same schedule [7].

ABVD is presently considered the standard treatment for patients with advanced stage HL. The aim of this study was to evaluate the IPS as a predictor of outcome in patients with advanced stage (III or IV) HIV-related HL treated with ABVD and HAART.

From 1996 to 2005, 62 patients with newly diagnosed HIV-related HL in advanced stage were treated with 6–8 cycles of ABVD and HAART since diagnosis in 15 Spanish hospitals [4]. Six percent of the 53 evaluable patients received radiotherapy. The parameters included in the IPS (serum albumin level <4 g/dL, hemoglobin <10.5 g/dL, male sex, age ≥ 45 years, stage IV, WBC $\geq 15 \times 10^9/L$, lymphocyte count <0.6 $\times 10^9/L$ or <8% of the WBC, or both) were retrospectively recorded and complete data were available in 60 patients. The IPS score was defined as the number of adverse prognostic factors at diagnosis, and patients were classified into two groups: IPS score 0–3 *vs.* higher than 3. Patients were restaged according to the Cheson *et al.* criteria [8]. CR rate, OS, EFS and FFP were analyzed.

The median age of the series was 38 years (range 24–62) and 52 patients (87%) were males.

Copyright Clearance Center, Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored, transmitted, or disseminated, in any form, or by any means, without prior written permission from the publisher. This article is intended solely for the personal use of the individual user and is not to be disseminated broadly. For more information, contact Copyright Clearance Center, Inc., 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA. Tel: (978) 750-8400. Fax: (978) 750-4744. www.copyright.com

Forty-eight patients (77%) had been receiving HAART for a median of 12 months (range 1–109) at the time of HL diagnosis. However, the median of CD4 lymphocyte count at the time of HL diagnosis was $117/\mu\text{L}$ (range 5–1209) and only 21 out of 55 evaluable patients were in virologic response (viral load lower than 50 copies/mL) at diagnosis of HL. The most frequent HL subtype was mixed cellularity (23 patients, 38%). Twenty-two patients (40%) had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score equal or higher than 2 and 41 (68%) were in stage IV, with bone marrow involvement in 33 out of 60 (55%) of patients. Six to eight cycles of standard ABVD therapy were completed in 48/58 (83%) of patients according to the policy of each center. Thirty-three patients (55%) had an IPS of 0–3 and 27 (45%) had an IPS higher than 3. The CR rate was 91% in the group with a prognostic score 0–3 compared to 81% in the group with IPS higher than 3 ($p = 0.24$). The 5-year (95%CI) OS probabilities were 84% (71–97%) and 63% (43–83%) for groups with IPS 0–3 and IPS > 3, respectively ($p = 0.06$) (Figure 1), whereas 5-year (95%CI) EFS probabilities were 79% (63–95%) and 63% (43–83%) for patients with IPS 0–3 and with IPS higher than 3, respectively ($p = 0.09$). Differences in FFP at 5 years were not statistically significant (82% [67–97%] *vs.* 83% [68–98], $p = 0.65$). When a comparison of IPS scores 0–2 ($n = 15$) *vs.* > 2 ($n = 45$) was performed, no differences in OS (85% *vs.* 70%, $p = 0.26$) or in FFP (79% *vs.* 74%, $p = 0.51$) were observed.

In the IPS prognostic model, each additional factor reduced the plateau of FFP by about 8%. Moreover, each factor conferred an approximate 7% reduction in cure rate at 5 years (rate of FFP of disease of 66% and rate of OS of 78% at five years).

The difference between IPS 0–3 *vs.* > 3 was 23% in FFP of disease. Our series shows several differences compared with the IPS study. All patients were treated homogeneously with a regimens containing doxorubicin *vs.* 75% of the Hasenclever *et al.* series. The IPS study included 603 (13%) patients with stages I and II with poor prognostic factors whereas the present study was focused exclusively on patients with stages III–IV to ensure a homogenous therapeutic approach. We found a trend for better CR and OS rate for patients with lower IPS scores when a cut-off level of 3 was considered. These differences disappeared on considering 2 as a cut-off point. Five reasons might explain the differences in our results compared with the original study: First, the small sample size with a reduced number of events makes it difficult to establish powerful statistical comparisons; Second, the IPS score distribution in our series was different from that observed in the original IPS series (IPS 0–3, 54% *vs.* 81% and IPS higher than 3, 46% *vs.* 19%), a feature consistent with the more aggressive nature of HL in HIV-infected patients; Third, in our series early stages with bad prognostic factors were not included and all patients received the same schedule of chemotherapy together with HAART; Fourth, the possible favorable impact of response to HAART in the prognosis of HIV-related HL could have contributed to the homogeneous results in treatment in all IPS subgroups, hindering the search for difference; Fifth, some of the biologic items included in the IPS could have been influenced by the HIV infection itself, thus limiting the discriminative value of IPS score. Although our series only shows a trend for a better response to therapy and survival for patients when a cut-off level of 3 was considered (no differences were observed at

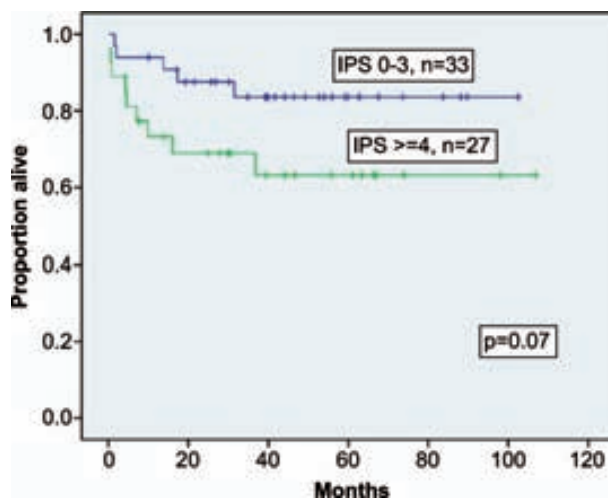


Figure 1. Overall survival according to International Prognostic Score. To view in colour online please go to: www.informahealthcare.com/lal.

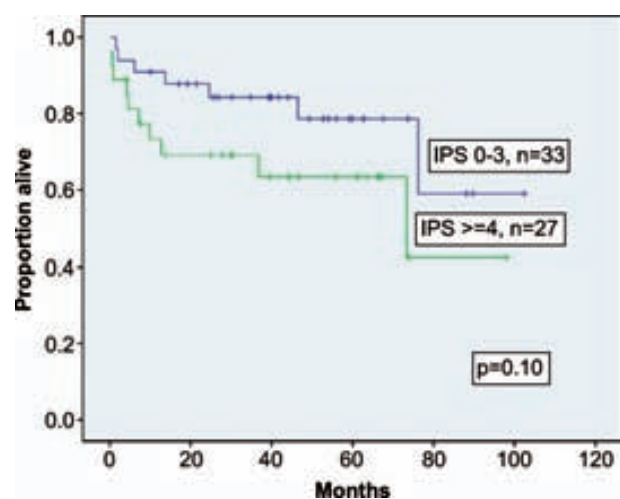


Figure 2. Event-free survival according to International Prognostic Score. To view in colour online please go to: www.informahealthcare.com/lal.

a cut-off level of 2), other studies have shown the IPS score to be of great utility in patients with HIV-related HL. Again, some differences between these series could explain the slightly discordant results. In the series by Spina *et al.* including 59 patients with HIV-related HL treated with the Stanford V schedule, almost 30% of the patients included were in early stages with poor prognostic factors, and the survival was slightly inferior (3-year OS of 51% compared to 5-year OS of 76% of our series). This is the first study to analyze the impact of the IPS score in HIV-related HL in advanced stages treated with ABVD and HAART. Regardless a different distribution of patients in the subgroups with respect to the original series of Hasenclever *et al.* (with more patients with a high IPS score), only a trend for a poor response and survival was observed in patients with a high IPS score, thus limiting the prognostic value of IPS score in HIV-related HL in advanced stages.

Acknowledgments

Supported by grants 36606/06 from FIPSE and RD03/0020 from RETICS and P-EF-08 from FIJC (José Carreras International Leukemia Foundation).

References

1. Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, et al. Prognostic impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-related Hodgkin's disease. *AIDS* 2002;16:1973-1976.
2. Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, et al. Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004;125:455-462.
3. Spina M, Gabarre J, Rossi G, et al. Stanford V and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood* 2002;100:1984-1948.
4. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, et al. Results of the treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD) and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007;92:191-198.
5. Hasenclever D, Volker D. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998;333:1506-1514.
6. Spina M, Re A, Vaccher E, et al. High International Prognostic Score predicts a worse outcome for patients with Hodgkin's disease and HIV infection: results of a prospective study with Stanford V regimen. *Ann Oncol* 2003;14:655-656.
7. Horning S, Hoppe RT, Sheila B, et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:630-637.
8. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1244.



Original

Comparison of CHOP treatment with specific short-intensive chemotherapy in AIDS-related Burkitt's lymphoma or leukemia

Blanca Xicoy^{a,b}, Josep María Ribera^{a,b,*}, Pilar Miralles^c, José La Cruz^c, Albert Oriol^{a,b}, Eulalia Valencia^c, Mireia Morgades^a, Beatriz Mahillo^c, Julián de la Torre^c, María Jesús Téllez^c, Salut Brunet^b, Jordi Esteve^b, Dieter Hoelzer^d, on behalf of PETHEMA, GESIDA, GMALL Groups[◇]

^a Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol and Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^b PETHEMA Group, Spain

^c GESIDA group, Spain

^d GMALL Group, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 March 2010

Accepted 27 July 2010

Available online 19 January 2011

Keywords:

AIDS
HIV infection
Burkitt's leukemia
Burkitt's lymphoma
Specific chemotherapy

ABSTRACT

Background and objective: AIDS-related Burkitt's lymphoma or leukemia (BLL) is increasingly treated with specific and intensive multiagent schedules. This retrospective study aimed to compare the results of CHOP with those from two protocols (PETHEMA-LAL3/97 and BURKIMAB) of specific therapy in Spain. **Patients and methods:** Patients from Group A (n = 31) received 6 standard CHOP cycles every 3 weeks. Patients from group B (n = 44) received six multiagent cycles including high-dose methotrexate and high-dose cytarabine. The response to therapy, disease-free survival and overall survival (OS) were compared in the two groups.

Results: Both groups were comparable for the main clinical and biological parameters at diagnosis except for risk activity, previous HAART, bone marrow involvement, bulky disease and extranodal involved sites. Complete remission (CR) was achieved in 10 out of 31 (32%) patients in group A and 28 out of 44 (67%) patients in group B (P = .005). After a median (range) follow-up of 70 (26–139) and 17 (1–134) months, the 5-year (95% CI) DFS probability was 87% (64%–100%) for group A and 70% (51%–89%) for group B (P = .374), and the 5-year (95% CI) OS was 27% (10%–43%) for Group A and 57% (40%–74%) for group B (P = .028). Multivariate analyses showed that specific therapy was associated with an improved CR and OS.

Conclusions: In AIDS-related BLL short intensive specific chemotherapy is feasible, with higher remission rate and improved survival than that obtained with CHOP-based regimens.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Comparación de los resultados del tratamiento con CHOP con los de la quimioterapia intensiva específica en pacientes con linfoma o leucemia de Burkitt e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

RESUMEN

Fundamento y objetivo: En pacientes con infección por el VIH el tratamiento de la leucemia/linfoma de Burkitt con esquemas intensivos y específicos es cada vez más frecuente. Este estudio retrospectivo comparó los resultados del tratamiento con CHOP con el de dos protocolos de quimioterapia específica (PETHEMA-LAL3/97 and BURKIMAB) en España.

Pacientes y método: Los pacientes del grupo A (n = 31) recibieron 6 ciclos de CHOP estándar cada tres semanas. Los pacientes del grupo B (n = 44) 6 ciclos de poli-quimioterapia que incluía metotrexato y citarabina a altas dosis. Se comparó la respuesta al tratamiento, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (SG) en ambos grupos.

Resultados: Ambos grupos fueron comparables en las principales características clínicas al diagnóstico excepto en la actividad de riesgo, tratamiento previo con TARGA, afección de médula ósea, enfermedad

Palabras clave:

Sida
Infección por VIH
Leucemia de Burkitt
Linfoma de Burkitt
Quimioterapia específica

* Corresponding author.

E-mail address: jribera@iconcologia.net (J.M. Ribera).

◇ A list of investigators from the PETHEMA and GESIDA groups who participated in the study is presented at the end of the article in Appendix A.

voluminosa y afección extranodal. Se obtuvo la remisión completa (RC) en 10 de 31 (32%) pacientes en el grupo A y 28 de 44 (67%) pacientes en el grupo B ($p = 0,005$). Tras una mediana (extremos) de seguimiento de 70 (26-139) y 17 (1-134) meses, la probabilidad de SG a los 5 años (IC 95%) fue del 87% (64%-100%) en el grupo A y 70% (51%-89%) en el grupo B ($p = 0,374$), y la SG a los 5 años (IC 95%) fue del 27% (10%-43%) en el grupo A y 57% (40%-74%) en el grupo B ($p = 0,028$). El análisis multivariable demostró que el empleo de tratamientos específicos se asoció a una mayor probabilidad de RC y SG. **Conclusiones:** En la leucemia/linfoma de Burkitt asociada a la infección por el VIH el tratamiento intensivo específico es factible, con unas mejores tasas de RC y SG que la obtenida con los regímenes tipo CHOP.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Introduction

Burkitt's lymphoma or leukemia (BLL) is the second most frequent lymphoid neoplasia observed in patients infected by the human immunodeficiency virus (HIV). These patients have been traditionally treated with non-specific and non-intensive chemotherapy schedules (i.e. CHOP, m-BACOD), mainly due to their impaired immune function, the risk of opportunistic infections (OI) and early deaths under treatment, thereby explaining their poor outcome.¹

In the highly active antiretroviral therapy (HAART) era, the same specific short-duration and intensive multiagent chemotherapy schedules for BLL employed in non-immunocompromised patients have been used in HIV-related BLL. Several reasons have supported this approach. First, CD4 lymphocyte counts are often moderately decreased in HIV-related BLL; second, the use of HAART has improved the immunological status of the patients, reducing the risk of OI, and third, the advances in anti-infectious prophylaxis and supportive care allow more dose intensive regimens to be safely administered. In some studies, the results of therapy and the outcome of HIV-infected patients with BLL are similar to those obtained in non-immunocompromised patients, especially if response to HAART is observed. However, there are scarce studies comparing the results of CHOP-derived regimens with those from specific short-intensive schedules in HIV-related BLL.

The main objective of this retrospective study from the Spanish GESIDA (*Grupo Español de Estudio del SIDA*) and PETHEMA (*Programa Español para el Tratamiento en Hematología*) groups was to compare the results of therapy and outcome in 31 patients with HIV-related BLL treated with CHOP with those observed in 44 patients treated with two consecutive short-intensive and specific multiagent protocols (PETHEMA-LAL3/97 and BURKIMAB) for BLL.

Material and methods

Two groups of patients were studied: group A: Patients diagnosed with HIV-related BLL treated with CHOP (cyclophosphamide 750 mg/m² i.v. on day 1, doxorubicin 50 mg/m² i.v. on day 1, vincristine 1,4 mg/m² i.v. on day 1 and prednisone 60 mg/m² i.v. or p.o. on days 1 to 5) given every 3 weeks for 6 courses, with or without the addition of rituximab (375 mg/m² i.v. on the first day of each CHOP cycle) in 15 Spanish hospitals from 1996 to 2004, and group B: patients with HIV-related BLL treated with two consecutive protocols for BLL (PETHEMA LAL3/97 and BURKIMAB), the later adapted from the protocol B-ALL/NHL2002 of the German Multicenter Adult Lymphoblastic Leukemia (GMALL) Group,² conducted in 14 Spanish hospitals between 1997 to 2003 and between 2004 and 2006, respectively. Although the last protocol is still active, we only included patients diagnosed up to 2006 to ensure sufficient follow-up. Both protocols included a pre-phase with cyclophosphamide and prednisone followed by six cycles of chemotherapy including high-dose methotrexate and high-dose

cytarabine in combination with other cytotoxic drugs (Tables 1 and 2). In the BURKIMAB protocol rituximab was administered in each cycle of chemotherapy plus two additional courses at the end of chemotherapy.

HIV serology was assessed by enzyme-linked immunoabsorbent assay and confirmed by Western blot in all patients. The revised Centers for Disease Control (CDC) classification system for HIV infection was used for AIDS diagnosis.³ Viral load of HIV was measured in each participating center. Diagnosis of BLL was performed according to the Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL/WHO) and FAB criteria, respectively.⁴ L3ALL was considered if there were more than 20% atypical mature B-cells cells in the bone marrow. Immunophenotypic study was performed in cell suspensions or tumor tissue in each institution and BLL was defined if CD10, CD19, CD20, CD22, CD24 were positive together with the presence of monoclonality of surface immunoglobulins. Cytogenetic studies of bone marrow, peripheral blood or tumor mass were performed in each center using direct methods and unstimulated short-term (24-48 hours) cultures with G-banding, following the International System for Human Cytogenetics Guidelines.⁵ Diagnosis of BLL was considered when t(8;14), t(8;11) or t(2;8) or C-MYC rearrangements were identified. Central nervous system (CNS) involvement was defined as the presence of blasts in the cerebrospinal fluid (CSF), cranial nerve palsy or paresthesia not related to facial tumor, clinical signs of spinal cord compression or an intracranial mass.

From 1996, HAART was recommended at diagnosis of BLL if patients were not receiving it. HAART consisted of one or two protease inhibitors and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Patients received trimetoprim-sulfametoxazol thrice weekly or aerosolized pentamidine as prophylaxis against *Pneumocystis jiroveci* infection, according to institutional practices. Use of G-CSF, hospitalization, prophylaxis and management of infections, transfusion support and prophylaxis against tumor lysis syndrome (i.e.: intravenous hydration plus allopurinol or rasburicase) were performed according to the institutional practices of each center.

The following parameters related to lymphoma were recorded in each patient: age, sex, lymphoma subtype, leukemic disease, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score, B symptoms, bulky disease, bone marrow or other extranodal involvement, serum lactate dehydrogenase (LDH) and stage of BL according to the Ann Arbor staging system; The parameters related to HIV infection were: risk activity, HAART given before or started at diagnosis, CD4 lymphocyte count, HIV viral load at diagnosis and opportunistic infections (OI) during treatment. This study was conducted according to the rules of good clinical practice of the PETHEMA and GESIDA groups.

For cases of Burkitt's leukemia, complete remission (CR) was considered as less than 5% blasts in a normocellular marrow associated with peripheral blood recovery and complete resolution of extramedullary disease as assessed by clinical examination, imaging studies and cerebrospinal fluid cytology; for cases with Burkitt's lymphoma, complete response (CR) was considered as the

Table 1
PETHEMA-LAL3/97 protocol treatment

Pre-phase			
Cyclophosphamide	200 mg/m ²	i.v.	d 1-5
Prednisone	60 mg/m ²	i.v.	d 1-5
Treatment A: Odd-numbered cycles (induction and consolidation courses 2,4 and 6)			
Vincristine	2 mg	i.v.	d 1
Metotrexate	3 g/m ² over 24h [*]	i.v.	d 1
Ifosfamide	800 mg/m ²	i.v.	d 1-5
Dexamethasone	10 mg/m ² daily	i.v./orally	d 1-5
Teniposide	100 mg/m ²	i.v.	d 4-5
Cytarabine	150 mg/m ² /12h	i.v.	d 4-5
Treatment B: Even-numbered cycles (consolidation courses 1,3,5 and 7)			
Vincristine	2 mg	i.v.	d 1
Methotrexate	3 g/m ² over 24h [*]	i.v.	d 1
Cyclophosphamide	200 mg/m ²	i.v.	d 1-5
Dexamethasone	10 mg/m ² daily	i.v./orally	d 1-5
Doxorubicin	25mg/m ²	i.v.	d 4-5
Cytarabine	150 mg/m ² /12h	i.v.	d 4-5

Intrathecal CNS prophylaxis. Days 1 and 5 of each cycle and on day 1 of pre-phase in induction cycle: methotrexate 12 mg, cytarabine 30 mg and hydrocortisone 20 mg.

^{*} Calcium leucovorin: 75 mg/m² i.v. 12 hours after the completion of methotrexate, 30 mg/m² i.v. 3 hours later and continued at a dose of 10 mg/m² every 6 hours until methotrexate blood levels were less than 0.2/μL plus two additional doses of oral calcium leucovorin.

lack of evidence of BL at the end of treatment lasting for at least 1 month after the completion of chemotherapy. Induction death was defined as death within four weeks of the initiation of therapy. Resistant disease was diagnosed when a patient survived the induction but did not achieve CR, and relapse was defined as disease recurrence at any site after at least two months of documented CR. 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. Disease-free survival (DFS) was defined as the period between the date of CR and the time to relapse.

A descriptive analysis of the initial variables of both groups 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 and were compared by the log-rank test.^{6,7} Statistically significant or border-line variables in univariate analyses were included in multivariate analysis. Logistic regression analysis was performed to identify variables with influence on CR and multiple regression analysis was employed for analysis of prognostic factors with influence on DFS and OS. Statistical analyses were carried out using the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) package version 15 for Windows.

Results

Patients characteristics

Group A included 31 patients and Group B 44. Table 3 shows the baseline characteristics of the two groups of patients. Both groups were comparable for the main clinical and biological parameters at diagnosis, except for risk activity (drug abuse was predominant in Group A and bisexual activity in group B), HAART given before or at diagnosis of lymphoma (more frequent in patients from group A), Burkitt's subtype (leukemia was more frequent in group A and lymphoma in group B) and bulky disease and number of extranodal sites involved (more frequent in patients from group B). In group A 29 patients received CHOP and 2 patients received R-CHOP, whereas in group B 19 and 25 patients were included in the PETHEMA-LAL3/97 and BURKIMAB trials, respectively.

Table 2
BURKIMAB protocol treatment^{*}

Prephase. Days 1 to 6			
Cyclophosphamide	200 mg/m ²	i.v.	d 1-5
Prednisone	60 mg/m ²	i.v.	d 1-5
Therapeutic pause			
Intrathecal CNS prophylaxis			
Cytarabine	40 mg		
Methotrexate	15 mg		
Dexametasone	4 mg		
Eight doses: Days 8,12 (A1), 29,33 (B1), 78,82 (A2) and 99,103 (B2). Avoided during C cycles			
Cycle A: days 7 to 27 (A1) and 77 to 97 (A2)			
Rituximab	375 mg/m ²	i.v.	d 7
Dexamethasone	10 mg/m ²	i.v.	d 8-12
Vincristine	2 mg	i.v.	d 8
Ifosfamide	800 mg/m ²	i.v.	d 8-12
Methotrexate	1,500 mg/m ² over 24h [*]	i.v.	d 8
Teniposide	100 mg/m ²	i.v.	d 11-12
Cytarabine	150 mg/m ² /12h	i.v.	d 11-12
Therapeutic pause (+G-CSF)			
Cycle B: days 28 to 48 (B1) and 98 to 118 (B2)			
Rituximab	375 mg/m ²	i.v.	d 28
Dexamethasone	10 mg/m ²	i.v.	d 29-33
Vincristine	2 mg	i.v.	d 29
Ifosfamide	200 mg/m ²	i.v.	d 29-33
Methotrexate	1,500 mg/m ² over 24 h ^{**}	i.v.	d 29
Doxorubicin	100 mg/m ²	i.v.	d 32-33
Therapeutic pause (+G-CSF)			
Cycle C: days 49 to 78 (C1) and 119 to 146 (C2)			
Rituximab	375 mg/m ²	i.v.	d 49
Dexamethasone	10 mg/m ²	i.v.	d 50-54
Vindesine	3 mg/m ²	i.v.	d 50
Methotrexate	1,500 mg/m ² over 24 h [*]	i.v.	d 50
Etoposide	250 mg/m ²	i.v.	d 53-54
Cytarabine	2,000 mg/m ² /12h [*]	i.v.	d 54
Therapeutic pause (+G-CSF)			

Alternating cycles at 21-28 day intervals: 15 to 55 years. Stages III/IV: A1-B1-C1-A2-B2-C2; 15 to 55 years. Stages I/II: No B2-C2 if confirmed CR after A2; Over 55 years: A1-B1-A2-B2-A3-B3.

Intrathecal therapy with each cycle up to 8 doses. Two additional cycles of rituximab maintenance after completion of combined cycles (total of 8 doses).

Radiotherapy over residual lesions if necessary.

^{*} Derived from the German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) B-ALL/NHL2002.

^{**} Methotrexate 500 mg and cytarabine 1000 mg if age > 55 yr.

Undetectable viral load at diagnosis was present in 6/23 (26%) in group A and 8/35 (23%) in group B. The frequency of bone marrow and CNS involvement were 55% and 3% for group A vs. 27% and 9% for group B, respectively, and leukemic disease was present in 52% of patients in group A and 25% in group B.

Response to chemotherapy and survival

Table 4 shows the main results of CHOP/R-CHOP (group A) and the two PETHEMA protocols (group B). CR was achieved in 10 out of 31 (32%) patients in group A and 28 out of 67 (67%) patients in group B ($P = .005$). Figures 1 and 2 show the DFS and OS probabilities of the series. After a median (range) follow-up of 70 (26-139) and 17 months (1-134), the 5-year DFS (95% CI) probability was 87% (64%-110%) for group A and 70% (51%-89%) for group B ($P = .374$), and the 5-year (95% CI) OS was 27% (10%-43%) for Group A and 57% (40%-74%) for group B ($P = .028$). The most frequent event in patients from group A was resistance (15 patients, 48%), being death in induction in group B (11 cases, 25%). Once CR was achieved, the frequency of relapse was low in both groups (0% vs. 18%) (Figure 1) as well as the frequency of HIV-related events. Specifically, no differences in the frequency of opportunistic infections were observed between the two groups (29% vs. 30%, $P = .911$). Regarding the use of HAART and rituximab,

Table 3
Baseline characteristics of patients

	Group A n (%)	Group B n (%)	P
Demographic data			
Number of patients	31	44	
Median (range) age, yr	38 (25-58)	40 (20-65)	.921
Male gender (%)	22 (71)	39 (89)	.053
HIV infection parameters			
<i>Risk activity</i>			
IV drug abuse	13 (42)	3 (9)	.029
Heterosexual	6 (19)	8 (22)	
Homosexual/bisexual	11 (36)	21 (60)	
Unknown	1 (3)	3 (9)	
CD4 lymphocyte count/ μ L at BLL diagnosis*	269.10 [218.20]	301.59 [247.58]	.574
HIV viral load below the limit of quantification	6/23 (26)	8/35 (23)	.779
<i>HAART</i>			
No	0 (0)	11 (25)	.003
Before/at BLL diagnosis	31(100)	33 (75)	
Lymphoma parameters			
<i>Burkitt's subtype</i>			
Lymphoma	15 (48)	33 (75)	.028
Leukemia	16 (52)	11 (25)	
<i>ECOG score</i>			
0-2	19 (61)	35 (80)	.0083
3-4	12 (39)	9 (20)	
<i>B symptoms</i>			
Bone marrow involvement	21/31 (68)	20/43 (47)	.007
CNS involvement	16/29 (55)	12/44 (27)	.016
CNS involvement	1 (3)	4 (9)	.397
Bulky disease	3/31 (10)	19/44 (43)	.002
LDH >480 U/L	22 (73)	33 (79)	.606
<i>Extranodal involved sites</i>			
0-2	31(100)	38 (86)	.035
\geq 2	0 (0)	6 (14)	
<i>Stage of BL</i>			
I-II	8/30 (27)	8/43 (19)	.413
III-IV	22/30 (73)	35/43 (81)	

BLL: Burkitt's lymphoma/leukemia; CNS: central nervous system; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HAART: highly active antiretroviral therapy; HIV: human immunodeficiency virus; LDH: lactatedehydrogenase.

* Mean [standard deviation].

Table 4
Response to therapy and follow-up

	Group A (n = 31)	Group B (n = 44)	P
Induction death (%)	6 (19)	11 (25)	.565
Resistance	15 (48)	4 (10)	<.001
CR (%)	10 (32)	28 (67)	.005
Relapse (%)	0	5/28 (18)	.298
Death (%)	23 (74)	17 (39)	.002
Lymphoma	15	4	
Toxicity	6	11	
AIDS-related	1	2	
Unrelated to lymphoma or HIV-infection	1	0	
Opportunistic infections (%)	9 (29)	13 (30)	.911
Median follow-up, months (range)	70 (26-139)	17 (1-34)	
5-yr. DFS probability, % (95% CI)	87 (64-110)	70 (51-89)	.374
5-yr. OS probability, % (95% CI)	27 (10-43)	57 (40-74)	.028

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome; CI: confidence interval; CR: complete response; DFS: disease-free survival; OS: overall survival.

irrespective of the treatment arm, no significant differences were observed in terms of CR, OS and DFS, although a trend for a better OS was seen with the addition of rituximab ($P = .066$). Logistic regression analysis showed that specific treatment was associated with a higher probability of CR attainment (OR 3.92, 95% confidence interval [CI]: 1.47–10.42, $P = .006$). In turn, Cox multiple

regression analysis also showed that specific therapy was associated with improved OS (OR 1.99, 95% CI: 1.06–3.73, $P = .032$).

Discussion

The results of this retrospective study demonstrate that the use of short-term multi-agent and dose-intensive regimens together with HAART in HIV-related BLL is feasible and the response rate and survival is higher than that observed with less intensive and specific therapies such as CHOP.

The number of comparative studies on treatment in HIV-related BL/ALL3 is scarce and, to our knowledge, no prospective randomized studies with the aim to compare standard CHOP-like or R-CHOP-like schedules with specific therapies in HIV-related BLL have been published. In fact, it is improbable that these studies will be performed. Consequently, all of the comparative studies are retrospective, as occurs in the present study. This might explain the lack of comparability of the two groups for certain parameters although no major biases in comparability were observed in the present study. Differences in some clinico-biological parameters may have influenced on the results.

In the pre-HAART era HIV-related BLL has been traditionally treated together with the remaining subtypes of HIV-related lymphomas with schedules employed in high-grade lymphomas, i.e., CHOP or m-BACOD with poor results.⁸⁻¹⁰ In fact, in some retrospective studies these results were inferior in BL with respect to those obtained in diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL).¹¹ Although in the HAART era the results in HIV-related diffuse-large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with CHOP or CHOP-based schedules have improved, the results of these schedules in HIV-related BLL remain poor in some studies,^{11,12} albeit not in others, especially in those using rituximab combined with CHOP¹³ or EPOCH¹⁴ regimens.

The frequent association of BLL with non-severe immunosuppression (CD4 lymphocyte count over 200/ μ L), the high frequency of immunologic response to HAART and the improvement in the supportive therapy have encouraged some groups to treat HIV-related BLL with the same aggressive and specific schedules for BLL (CODOX-M/IVAC, hyperCVAD) employed in non-immunocompromised patients.^{15,16} The CODOX-M/IVAC regimen (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, high dose methotrexate/ ifosfamide, etoposide, high dose cytarabine) is an alternating dose-dense schedule with non-overlapping agents, combined with the use of high-dose methotrexate and intrathecal therapy. Similar CR rate, EFS and outcome were found in HIV-infected patients compared with HIV-negative patients,¹⁵ as occurred in the PETHEMA LAL3/07 and BURKIMAB trials.¹⁷⁻¹⁹ Cortes et al reported a series of 13 patients treated with hyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone), in which 9 received HAART and remained in CR after a median of 31 months of follow-up from diagnosis.¹⁶ In addition, the PETHEMA LAL-3/97 trial demonstrated for the first time that the response to HAART was associated to prolonged OS in HIV-infected patients.¹⁸

The encouraging results obtained in non-immunosuppressed patients with BLL with the addition of rituximab to specific chemotherapy prompted evaluation of the safety and efficacy of this approach in HIV-infected patients. Preliminary results of rituximab associated with specific treatment for BLL suggest that these promising results are also observed in HIV-infected patients, although more follow-up is needed. The data from the BURKIMAB trial suggest that the addition of rituximab to a specific BLL treatment is feasible in HIV-infected patients, with a similar outcome to that of HIV-negative patients in terms of efficacy, although non-hematological toxicity of treatment (especially mucositis and infections) is significantly higher in the former group of patients.¹⁹

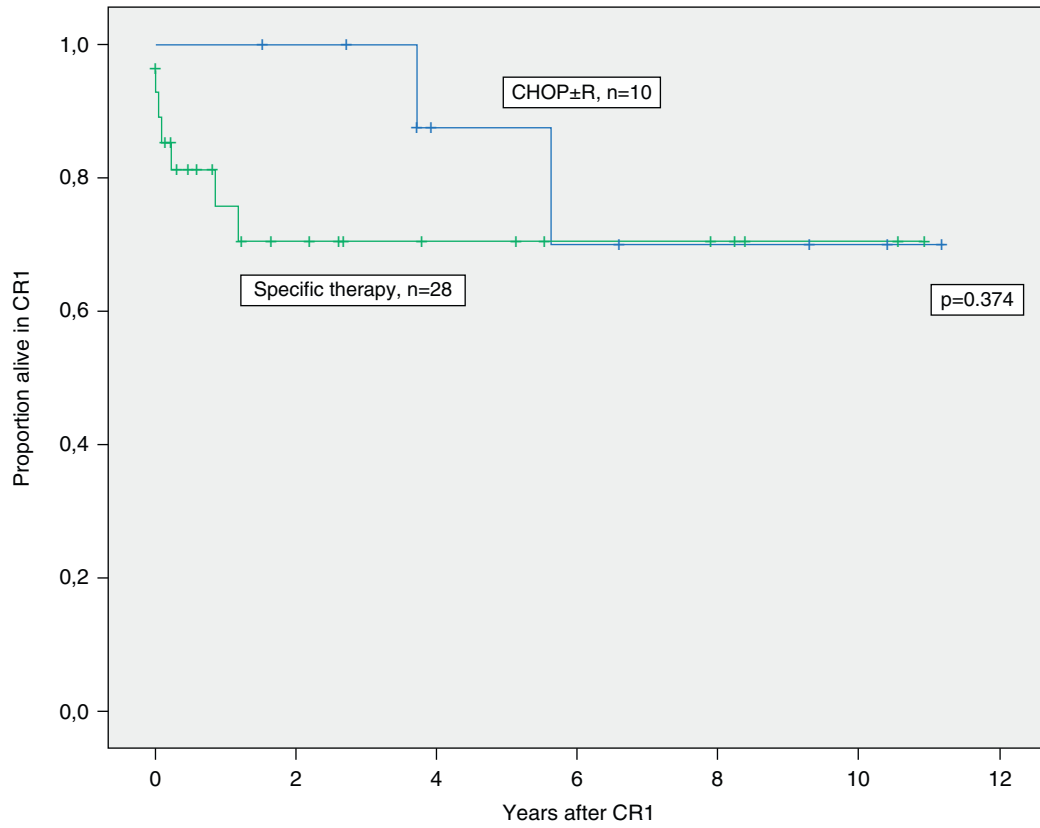


Figure 1. Disease-free survival probability in groups A (CHOP) and B (PETHEMALAL3/97 and BURKIMAB protocols).

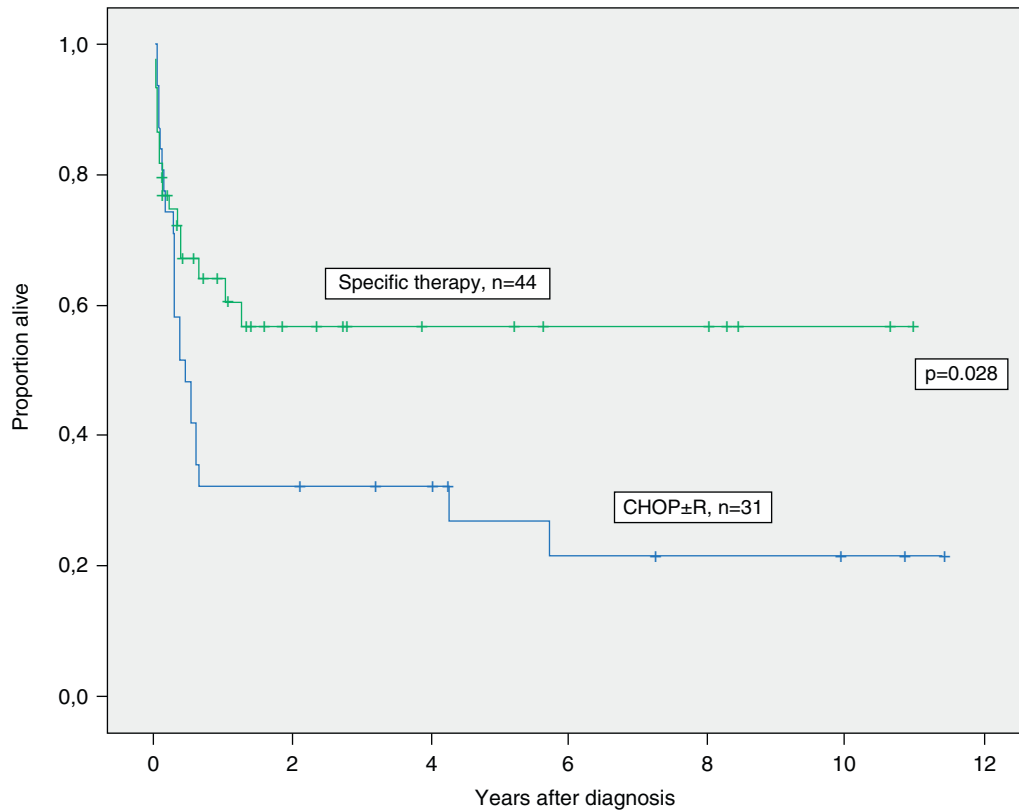


Figure 2. Overall survival probability in groups A (CHOP) and B (PETHEMALAL3/97 and BURKIMAB protocols).

To our knowledge, only one study comparing CHOP-based regimens with specific protocols for BLL has been published. Hoffmann et al²⁰ retrospectively compared in patients with BLL the feasibility and efficacy of CHOP-based regimens (31 patients) versus the B-NHL 86/90 protocol for BL/Burkitt-like lymphoma from the GMALL group (20 patients). Short-intensive treatment according to the GMALL protocol was feasible and was significantly associated with better CR rate (75% vs. 40%) and prolonged survival than CHOP-like regimens, as occurred in the present study. Treatment-related deaths were lower with the specific protocol, probably due to a higher median CD4 lymphocyte count and a higher percentage of patients on HAART treatment included in this arm.

In our study, the CR rate was higher and the survival better in patients treated with short-intensive than CHOP schedules, although no differences in DFS were observed once CR was achieved, stressing the extreme importance of CR attainment in BLL. Our results give support to the use of specific and intensive chemotherapy schedules as the standard of care in HIV-related BLL in the HAART era, especially if CD4 lymphocyte counts are relatively preserved and HAART can be administered.

Role of the funding source

Supported by grants 36606/06 from FIPSE, RD06/0020/1056 from RETICS, and DJCLS H 06/03 from Deutsche Jose Carreras Leukämie-stiftung e.V.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Appendix A

The following investigators from the PETHEMA and GESIDA groups have participated in the study: J.T. Navarro, J.L. Mate, E. Abella, R. García, M. Sánchez, M.J. Peñarrubia, A. Novo, J.M. Martí, L. Escoda, A.M. Dios Loureiro, del Potro, J. Berenguer, J. López, M. Salavert, V. Moreno, J. González, J. Vergás, V. Estrada, V. Roca, A. García, V. Pintado, L. Patier, M.L. Montes, J.R. Arribas, J. González-García, J. Santos, R. Palacios, M. Márquez, R. Rubio, F. Pulido and V. Moreno.

References

1. Gerecitano J, Straus DJ. Treatment of Burkitt lymphoma in adults. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006;6:373–81.
2. Hoelzer D, Hiddemann W, Baumann A, Döhner H, Dührsen U, Fietkau R, et al. High survival rate in adults Burkitt's lymphoma/leukemia and diffuse large B-cell lymphoma with mediastinal involvement. *Blood.* 2007;110:159a.
3. Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection expands surveillance case definition for AIDS adolescents and adults: *MMWR Recomm Rep.* 1992; 41:1–19.
4. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999;10:1419–32.
5. Mittelman F, editor. *ISCN: an international System for human Cytogenetic Nomenclature.* Basel: Karger; 1995.
6. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc.* 1958;53:457–81.
7. Peto R, Pike MC. Conservatism of the approximation $\Sigma(O-E)^2/E$ in the log-rank test for survival data or tumor incidence data. *Biometrics.* 1973;29:579–84.
8. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O, et al. 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;91:155–63.
9. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, Von Roenn J, Dezube BJ, Cooley TP, 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.* 2006;336:1641–8.
10. Straus DJ, Huang J, Testa MA, Levine AM, Kaplan LD. Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: analysis of AIDS clinical trials group protocol 142-low-dose versus standard dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol.* 1998;16:3601–6.
11. Lim ST, Karim R, Bharat N, Tulpule A, Espina B, Levine AM. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:4430–8.
12. Spina M, Simonelli C. Patients with HIV Burkitt's lymphoma have a worse outcome than those with diffuse large-cell lymphoma also in the active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:8132–3.
13. Boue F, Gabarré J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4123–8.
14. Dunleavy K, Little R, Wayne AS, Grant N, Pittaluga E, Jaffe ES, et al. Long-Term Outcome of AIDS-Related Lymphoma Treated with Abbreviated Cycles of EPOCH-RR: A Prospective Study of 40 Patients. *Blood.* 2008;112:3606a.
15. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein JT, Qin J, Portlock C, Moskowitz C, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer.* 2003;98:1196–205.
16. Cortés J, Thomas D, Rios A, Koller C, O'Brien S, Jha S, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer.* 2002;94:1492–9.
17. Oriol A, Ribera JM, Esteve J, Sanz MA, Brunet S, Garcia-Boyer R, et al. Lack of influence of human immunodeficiency virus infection status 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;88:445–53.
18. Oriol A, Ribera JM, Brunet S, del Potro E, Abella E, Esteve J. Highly active antiretroviral therapy and outcome of AIDS-related Burkitt's lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. *Haematologica.* 2005;90:990–2.
19. Oriol A, Ribera JM, Bergua J, Giménez Mesa E, Grande C, Esteve J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt's lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and non-infected patients. *Cancer.* 2008;113:117–25.
20. Hoffman C, Wolf E, Wyen C, Fatkenheuer G, Van Lunzen J, Stellbrink HJ. AIDS-associated Burkitt or Burkitt-like lymphoma: short intensive polychemotherapy is feasible and effective. *Leuk Lymphoma.* 2006;47:1872–80.

DOSE-INTENSIVE CHEMOTHERAPY INCLUDING RITUXIMAB IS HIGHLY EFFECTIVE IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH BURKITT'S LYMPHOMA OR LEUKEMIA: PARALLEL COHORT STUDY OF 81 PATIENTS

Blanca Xicoy^{1*}, Josep-Maria Ribera^{1*}, Markus Müller², Olga García¹, Christian Hoffmann³, Albert Oriol¹, Marcus Hentrich⁴, Carlos Grande⁵, Jan-Christian Wasmuth⁶, Jordi Esteve⁷, Jan van Lunzen⁸, Eloy del Potro⁹, Heribert Knechten¹⁰, Salut Brunet¹¹, Christoph Mayr¹², Lourdes Escoda¹³, Philipp Schommers¹⁴, Natalia Alonso¹⁵, Ferran Vall-Ilovera¹⁶, Montserrat Pérez¹⁷, Mireia Morgades¹, José González¹⁸, Angeles Fernández¹⁹, Jan Thoden²⁰, Nicola Gökbüget²¹, Dieter Hoelzer²¹, Gerd Fätkenheuer¹⁴ and Christoph Wyen^{14*} for the PETHEMA Groups and German HIV Lymphoma Cohort

1 Clinical Hematology Department. ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

2 Department of Internal Medicine, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, Germany

3 ICH Study Center, Hamburg/University of Schleswig Holstein, Campus Kiel, Germany

4 Department of Hematology and Oncology, Hospital Harlaching, Munich, Germany

5 Hematology Department, Hospital Doce de Octubre, Madrid, Spain

6 Department of Internal Medicine I, University of Bonn, Germany

7 Hematology Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

8 Department of Internal Medicine, University of Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

9 Hematology Department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

10 PZB, Aachen, Germany

11 Hematology Department, Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain

12 Ärzteforum Seestrassen, Berlin, Germany

13 Hematology Department, Hospital Joan XXIII, Tarragona, Spain

14 First Department of Internal Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany

15 Hematology Department, Hospital Xeral. Santiago de Compostela, Spain

16 Hematology Department, Hospital Mutua de Terrassa, Spain

17 Hematology Department, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, Spain

18 Hematology Department, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

19 Hematology Department, Hospital Xeral-CIES. Vigo, Spain

20 Department of Internal Medicine, University Hospital of Freiburg, Germany

21 Department of Hematology, Goethe University Hospital. Department of Medicine II, Frankfurt, Germany

*Contributed equally to the study

Running title: chemotherapy, rituximab, HIV, Burkitt's lymphoma, prognostic factors

Text: 3000 words

Abstract: 258 words

Number of figures: 1

Number of tables: 5

Number of supplemental figures: 1

Number of supplemental tables: 2

Reference count: 35

Address for Correspondence: Josep-Maria Ribera, MD, PhD. Clinical Hematology Department. Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Josep Carreras Leukemia Research Institute. Universitat Autònoma de Barcelona. C/ Canyet s/n, 08916 Badalona, Spain. Telephone: +34 93 497 89 87. Fax: +34 93 497 89 95. E-mail: jribera@iconcologia.net

This study was presented in part at the 52nd Meeting of the American Society of Hematology, Orlando December 4-7, 2010 and at the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston February 27 – March 2, 2011.

Funding: Supported in part by the José Carreras Leukämie-Stiftung e.V. Cooperation project DJCLS H 06/03 (GMALL-PETHEMA) and RD06/0020/1056 from the RTICC, Intituto de Salud Carlos III, Spain and by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF), Grant 01 KI 0771).

SUMMARY

Background. Intensive chemotherapy provides promising results in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients with Burkitt's lymphoma or leukemia (BLL). The results of intensive immunochemotherapy were analyzed in two parallel cohorts from Spain and Germany.

Methods. Chemotherapy cycles (A, B, C) included rituximab, iphosphamide, and high-dose methotrexate and cytarabine and other drugs. Patients in localized stages (I, II) received 4 cycles (A1, B1, C1 and A2) and those in advanced stages (III, IV) received 6 cycles (A1, B1, C1, A2, B2, C2). Patients over 55 years received A and B cycles, with 50% reduction of methotrexate and cytarabine.

Results. 81 patients were included. Median age was 43 years (range 20-69, <55 yr, 69%) and 62 patients (77%) were in stages III-IV. Sixty-five patients (80%) achieved a CR, 9 (11%) died during induction and 7 (9%) failed. After a median follow-up of 3 years (range 0.5-5), one relapse (in CNS) was observed. Four-year overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) probabilities were 72% (95% CI: 62%-82%) and 89% (95% CI: 81%-97%). CD4 T-cell count <200/ μ L (HR 3.0 [95% CI: 1.1-7.9]) was associated with poor OS and bone marrow involvement with poor DFS (HR 0.07; 95% CI [0.01; 0.6]). ECOG score >2 (OR 11.9; [95% CI: 1.4-99.9]) was associated with death during induction. A grade 3-4 hematological toxicity was observed in 92% of the cycles, grade 3-4 mucositis in 33% and infections in 42%.

Conclusions. Intensive immunochemotherapy was feasible and effective, but was associated with considerable toxicity. Performance status, CD4 T-cell count and bone marrow involvement were the most important prognostic factors.

Key words: specific chemotherapy, HIV, Burkitt's lymphoma or leukemia, prognostic factors

INTRODUCTION

Burkitt's lymphoma or leukemia (BLL) is the second most frequent lymphoid neoplasia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients^{1,2}. In the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras, significantly poorer results were observed in AIDS-related BLL versus large-cell lymphoma using standard chemotherapy³. Standard CHOP-like chemotherapies as well as dose-adjusted EPOCH and infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide, have provided promising results in HIV-associated lymphomas⁴⁻⁵. On the other hand, retrospective studies have shown an inferior survival of patients with HIV-related BLL treated with CHOP-like regimens compared to that observed in patients receiving more aggressive therapies⁶⁻⁷. The safety and efficacy of the addition of rituximab to chemotherapy in HIV-infected patients with aggressive lymphomas has been demonstrated in phase II-III studies, suggesting that these patients may also benefit from immunochemotherapy⁸⁻¹³.

The use of specific therapies for HIV-related BLL (i.e., CODOX-M/IVAC, Hyper-CVAD, LMB86) has shown promising results¹⁴⁻¹⁹, and the addition of rituximab to these schedules has been shown to be feasible in a small study²⁰.

The objective of this study conducted in parallel in Spain and in Germany was to analyze the outcome, toxicity and prognostic factors in a series of HIV-infected patients with BLL treated with high-dose chemotherapy and rituximab.

PATIENTS AND METHODS

Eligibility and Diagnostic Criteria

The PETHEMA (Programa Español para el Tratamiento en Hematología) Group and the German HIV Lymphoma Cohort adapted the study B-ALL/NHL2002 (ClinicalTrials.gov identifiers NCT00199082 and NCT00388193) from the GMALL (German Multicenter Study Group for the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) for treatment of HIV-related BLL²¹. This protocol combined short intensive cycles of chemotherapy and rituximab and was derived from a previous study from the GMALL Group²². Inclusion criteria were: age higher than 15 years, documented HIV infection, BLL confirmed by morphology and, when possible, with immunological markers and cytogenetics, CD20 positivity and written informed consent. There was no restriction by performance status or organ dysfunction if it was due to BL.

Diagnosis of BLL was performed according to the Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL/WHO) criteria²³. Diagnosis of BLL was established when t(8;14), t(8;119) or t(2;8), or *C-MYC* rearrangements were identified and was accepted when characteristic morphology was present together with >90% nuclear labeling on Ki67 stained slides in any tissue or cytologic sample. Central nervous system (CNS) involvement was defined as the presence of blasts in cerebrospinal fluid (CSF), cranial nerve palsy or paresthesia not related to facial tumor, clinical signs of spinal cord compression or intracranial mass. The study was approved by the Investigational Review Boards of the participating institutions, was initiated in September 2004 in Spain and in January 2005 in Germany and was closed for follow-up in December 2010.

The following data at baseline were retrospectively analysed: general status according to the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score, complete blood cell count and biochemical profiles including lactate dehydrogenase (LDH) and computed tomography (CT) scan of the chest, abdomen and pelvis including measurement of tumor diameters, bone marrow aspirate or biopsy, diagnostic lumbar puncture, bulky disease (defined as a single tumor mass larger than 10 cm at its largest diameter), age-adjusted International Prognostic Index (aaIPI)²⁴, HIV viral load and CD4 lymphocyte counts.

Sequential evaluations included physical examination, complete blood counts, liver and renal function profiles, CD4 lymphocyte count, HIV viral load, bone marrow study (if was positive at diagnosis) and CT scans of the involved areas at baseline. Complete remission (CR) was evaluated preferential after 2 cycles of intensive therapy and after the completion of the 6 cycles. Patients in CR were evaluated every three months for the first year, every six months during the second year and annually thereafter.

Chemotherapy Regimen

The chemotherapy schedule is summarized in Table 1. Patients in bulky stages II or in stages III-IV and younger than 55 years were scheduled to receive 2 courses of cycles A, B and C, whereas older patients received 3 courses of alternating cycles A and B, for a total of 6 cycles in each age group. Patients with non-bulky stages I-II received four cycles of treatment. Courses were scheduled in three-week intervals (cycles A and B) and four-week intervals (cycle C). All cycles began with a standard dose of rituximab. Two additional doses of rituximab were administered three and six weeks after the sixth cycle in stage III-IV patients with documented CR. CNS prophylaxis included eight doses of triple intrathecal therapy (TIT). Dosage modification and treatment interruption or delay of chemotherapy could be conducted due to individual clinical decision of the treating physicians.

Supportive Care and Complementary Treatment

Suggested supportive care and complementary treatment included intravenous hydration during the prephase and first treatment course to reduce the risk of tumor lysis syndrome (TLS). In patients with risk factors of TLS (bulky disease, elevated LDH, uric acid level >8 mg/dL or renal failure) rasburicase (0.2 mg/Kg iv per day for 3-5 days) was recommended. Dose of methotrexate should be reduced to 0.5 g/m² in patients with creatinine >2mg/dL or bilirubin >2mg/dL, being raised according to tolerance in subsequent cycles. No dose reductions were recommended based on the degree or duration of myelosuppression at the previous cycle, but 25 to 50% reductions of methotrexate, cytarabine and vincristine doses were allowed on the presence of severe mucositis, hepatotoxicity or severe sensory symptoms in prior cycles.

Hospitalization, prophylaxis and management of infections and transfusion policy were performed according to the specific protocols of each participating hospital. HAART (at least one protease inhibitor or a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor [NNRTI] plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors [NRTI]) was mandatory²⁵. *Pneumocystis jiroveci* prophylaxis was scheduled for patients with a CD4 cell count below 200 per microliter at baseline.

Response Criteria and Toxicity Evaluation

Evaluation of response status was scheduled to be performed after two cycles and final evaluation was performed one month after completion of therapy. Complete response was defined as complete resolution of extramedullary disease as assessed by clinical examination, imaging studies and CSF cytology and, for patients with Burkitt's leukemia, $\leq 5\%$ blasts in a normocellular marrow associated with hemoperipheral recovery and absence of extramedullary disease. The "unconfirmed CR" category according to standard criteria was accepted only at the first evaluation (after two cycles of treatment) but not in evaluations after treatment completion. Partial remission (PR) implied a $>50\%$ reduction in the sum of the product of the perpendicular diameters of all measurable lesions. Progressive disease (PD) implied $>25\%$ increase in the size of lesions as defined for PR. Both PR and PD were considered as treatment failures if present in the evaluations after treatment completion. Death during induction was defined as death within eight weeks of the initiation of therapy (within the 2 cycles before first response assessment). Treatment failure was considered when a patient survived the induction treatment but did not achieve PR after two treatment cycles or a CR after four, and relapse was defined as disease recurrence at any site after at least two months of documented CR. Treatment-associated deaths were defined as deaths occurring during or within 30 days of treatment from causes other than lymphoma that were judged to be probably or definitively associated with therapy. Overall survival (OS) was calculated from the date of diagnosis to death due to any cause or to the date of the last follow-up contact for patients who were alive. Disease-free survival (DFS) was calculated for patients having achieved CR from the day of documented CR to death due to any cause, relapse or to the date of the last follow-up contact for patients who did not experience any event. Scheduled treatment was defined as receiving at least 80% of the planned overall number of cycles. Toxicity was evaluated according to National Cancer Institute (NCI) criteria (Version 3.0).

Statistical Methods

Feasibility, toxicity, response to therapy and prognostic factors for early death, CR, OS and DFS were the main variables under study. The association between the initial characteristics and comparisons among strata were explored by means of the χ^2 test, Fisher's exact test, Student's t test or Kruskal-Wallis test when appropriate. Prognostic factors associated with early death and CR were calculated using the Student t test or χ^2 test when appropriate. In the multivariate analysis odds ratios and the 95% confidence intervals (95%CI) were calculated by logistic regression analysis. Survival curves were plotted according to the Kaplan-Meier method²⁶ and were compared by the log-rank test²⁷. The Cox proportional hazard ratio model was used for univariate and multivariate survival analyses²⁸.

RESULTS

Patients

Forty-two patients were registered at 12 German centers and 39 at 12 Spanish centers. The last patient completed therapy in December 2010. Table 2 shows the baseline characteristics of the two groups of patients. Age was lower than 55 years in 69 patients. Both cohorts were comparable for the main clinical and biological parameters at diagnosis (gender, age, aaIPI, stage, extranodal involvement, LDH, bulky disease, ECOG, CD4 lymphocyte count and HIV viral load) except for longer interval from diagnosis of HIV-infection to diagnosis of BLL (mean [SD] 7.2 [6.6] years *vs.* 4.4 [5.7] years, $p=0.025$) and greater use of HAART before lymphoma diagnosis (69% patients *vs.* 43% patients, $p=0.024$) in the Spanish cohort. Intermediate and high aaIPI scores and stages III-IV were present in 82% and 87% of the patients from the Spanish cohort, respectively, and in 62% and 68% of patients from the German cohort, respectively.

Response to Treatment

Table 3 shows the main outcomes of the whole series and of each cohort. Among the 81 evaluable patients, 65 (80%) achieved CR and 15 patients (18.5%) died. Overall, death in induction occurred in 9 (11%) patients. Major infection was involved in all early deaths, with systemic fungal infection in three cases (*Scedosporium prolificans*, *Geotricum capitatum* and *Candida albicans*), septic shock in five patients and bilateral pneumonia in one. Seven patients (9%) were resistant to therapy.

The proportion of HIV-infected patients who received the scheduled treatment was 71%. No differences were observed between the German and Spanish cohorts regarding to dose-reduction and/or delay of chemotherapy (61% *vs.* 45%, $p=0.219$). Of the patients who achieved CR, 11 (19%) did not complete the planned cycles. Toxicity led to permanent interruption of treatment in 5 cases and the 6 remaining patients died in CR, the main cause of death being infection in all cases (*Aspergillus spp.* in two cases, gram-negative sepsis -*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*- in three cases and sepsis of unknown origin in the remaining patient). No deaths were attributable to HIV-related events in patients who completed treatment. After a median follow-up of 3 years (range 0.5-5 years) one relapse (in CNS) has been documented. The 4-year OS probability of the series was 72% (95% confidence interval [CI]: 62%-82%) (supplemental figure 1a) and the 4-year DFS probability was 89% (95% CI: 81%-97%) (supplemental figure 1b), without differences between the two cohorts of patients.

Treatment-related Toxicity

The incidence of grade 3-4 adverse events for patients younger than 55 years and equal to or older than 55 years of patients is shown in Table 4. In the former group, myelosuppression was seen in almost all cycles and the frequency of mucositis ranged from 22% in cycles C to 42% in cycles B, whereas infection was observed in 46% of cycles A, 40% of cycles B and 41% in cycles C.

Regarding patients with 55 years or older, neutropenia and thrombocytopenia were present in 88% and 71% of cycles A and in 94% and 31% of cycles B, respectively. The incidence of grade III-IV mucositis ranged from 11% (cycles A) to 19% (cycles B) and infection occurred in 32% of cycles A and 13% of cycles B.

Prognostic Factors

No factor was found to have influence on CR. Factors with influence on low OS probability in univariate analysis were: CD4 lymphocyte count $<200/\mu\text{L}$, elevated LDH, ≥ 2 areas of extranodal involvement, ECOG score >2 and bone marrow involvement (Table 5). In multivariate analysis only a low CD4 cell count remained predictive for death. Bone marrow involvement was the only parameter with influence on poor DFS in the univariate and multivariate analyses (supplemental table 2). ECOG score was the only parameter with influence on death in induction in the univariate and multivariate analyses (OR 11.9, 95% CI 1.4-99.9). (supplemental table 1). Of note, age was not a prognostic factor for death in induction, CR, DFS and OS.

DISCUSSION

The present data of two prospective observational cohort studies showed that intensive chemotherapy including rituximab is highly effective in patients with HIV-related BLL, although toxicity was relevant and resulted in modifications and delay of cycles in a substantial number of patients (around 50%). The main prognostic factor for OS was the severity of the immune defect as measured by CD4 cell count. Remarkably, age had not a prognostic impact on outcome in this study.

Prior to the HAART era, patients with HIV-related BLL were treated with non-intensive chemotherapy schedules (i.e, dose-reduced CHOP or m-BACOD), mainly due to their impaired immune function, high risk of opportunistic infections and early deaths under treatment, thereby explaining their poor outcome²⁹⁻³¹. In the HAART era, the frequent association of BLL with non-severe immunosuppression, the high frequency of virologic and immunologic response to HAART and the improvement in supportive therapy have encouraged some groups to treat HIV-related BLL patients with the same aggressive schedules as those used in patients without immune suppression with promising results and acceptable tolerability^{14-19, 32,33}.

One prospective and randomized trial in patients with AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) showed an increased rate of severe infections in those patients receiving rituximab and CHOP therapy, but this risk was limited to the most severely immunosuppressed patients³⁴, and was not observed in other studies in DLBCL patients³⁵. In patients with HIV-related BLL some trials combined rituximab with CHOP-like or other schedules without an increased risk of infections^{8-13,20}. One randomized trial compared rituximab either concurrently or sequentially with the EPOCH schedule in HIV-associated B-cell lymphomas, BLL accounting for one third of the cases⁹, with promising CR rate in both the concurrent and sequential arms (63% and 82%, respectively), and might support that the use of R-EPOCH in patients with HIV-associated BLL should be considered. However, direct comparisons between R-EPOCH and other intensive immunochemotherapy regimens are lacking in AIDS-related BLL. A previous study conducted by the PETHEMA Group showed promising results of immunochemotherapy in HIV-infected patients with BLL, with a CR rate of 84% and 2-year OS probability of 73%, not significantly different from those obtained in non-immunosuppressed patients, although the toxicity (grade 3-4 mucositis and infections) was higher in HIV-infected patients²⁰.

The present study evaluated the results of intensive immunochemotherapy in two parallel cohorts of HIV-related BL patients and analyzed prognostic factors. To our knowledge, this is the largest series of HIV-related BLL treated with an aggressive immunochemotherapy protocol. Two different approaches (full dose in younger and reduced dose in older patients) were recommended according to patients' age. Both cohorts of patients had similar baseline characteristics and outcome, allowing a joint analysis to be performed. After a median follow-up of 3 years, only one relapse has been documented. The short-term toxicity of the regimen proved to be high and was particularly caused by myelosuppression (neutropenia-related infections) and mucositis. Grade 3-4 myelosuppression was common in young patients, with major infection in more than 40% of cycles and mucositis in about one third of cycles. In patients aged 55 years or older the frequency of cytopenias was similar but the frequency of infection and mucositis was lower, probably due to reduced intensity of chemotherapy applied in these patients. The strategy of dose-reduction and schedule modification for older patients did not translate into a reduction of the remission rate or survival. This is remarkable, because advanced age has been identified as an adverse prognostic factor in many trials of HIV-BLL¹⁴⁻¹⁹. Future trials should therefore examine, whether less intensive treatment protocols can reduce toxicity while maintaining high efficacy. The rate of death in induction was 11%, infection being the main direct cause. A matter of concern was death due to infection in 6 patients in CR during chemotherapy.

Low ECOG score, high CD4 lymphocyte count and absence of bone marrow involvement were favorable prognostic factors for different outcomes in the present study. In the pre-rituximab era the response to HAART has been found to be associated with prolonged OS in HIV-related lymphomas, including BLL. CD4 lymphocyte counts and ECOG influenced OS in patients with stage IV BLL patients treated with a regimen not including rituximab (LMB86)¹⁹. In a pooled analysis of two consecutive studies from the *AIDS Malignancy Consortium Trials* including patients with DLBCL and BLL treated with rituximab and CHOP or EPOCH, low aaIPI score and

baseline CD4 lymphocyte count higher than or equal to 100/ μ L were associated with an improved CR rate, event-free survival and OS¹³, although prognostic factors were not specifically analyzed in the subset of patients with BLL. Thus, the good prognosis of patients with a higher CD4 lymphocyte counts and a lower ECOG score at baseline found in our study is concordant with the results of other trials using either rituximab or not.

Several limitations should be pointed out in spite of similar baseline characteristics and results of treatments in both parallel cohorts. First, a probable selection bias, favouring the inclusion of patients in good general conditions; second, the nature of the study makes the evaluation of some results difficult provided that there were individual differences between the participating centers in terms of side effects management and dose modifications due to toxicity. Furthermore, the management of antiretroviral therapy during chemotherapy was handled differently between the participating sites.

However, an unprecedented high survival rate in these large series of patients with HIV-related BLL supports the use of intensive protocols like the protocol reported here with age-adapted immunochemotherapy. This regimen was feasible with high CR and very low relapse rates. However, the toxicity (mainly due to infections and mucositis) and the need of dose-reduction or delay of chemotherapy in many patients were relevant. The occurrence of deaths during chemotherapy in patients in CR calls for future trials examining protocols with decreased dose-intensity in post-remission therapy.

ACKNOWLEDGEMENTS

The following investigators from the PETHEMA and GESIDA groups have participated in the study:

German HIV Lymphoma Cohort (12 centers)

Christian Hoffmann (Hamburg), Gerd Fätkenheuer (Köln), Christoph Wyen (Köln), Marcus Hentrich (München), Heribert Knechten (Aachen), Christoph Mayr (Berlin), Markus Müller (Berlin), Thomas Sternfeld, Roger Vogelmann; (München), Jan Thoden (Freiburg), Jan van Lunzen (Hamburg), Jan-Christian Wasmuth, Jürgen Rockstroh (Bonn), Timo Wolf, Dieter Hoelzer (Frankfurt), Angela Hammond (Augsburg), Bernhard Schaaf (Lübeck)

Spanish PETHEMA and GESIDA Groups (12 centers)

Pilar Miralles (Madrid), M Perez-Sanchez (Zamora), Albert Esquirol Sanfeliu (Barcelona), Eugenio Giménez Mesa (Madrid), Franciscoco Fernández Débora (Madrid), Maria-Pilar Martinez (Madrid), Sonia Gonzalez (Santiago de Compostela), Juan Berenguer (Madrid), Alejandra Martínez (Barcelona), Mónica Sánchez (Madrid), Andreu Llorente (Tarragona), Blanca Xicoy (Badalona), Josep-Maria Ribera (Badalona), Olga García (Badalona), Albert Oriol (Badalona), Carlos Grande (Madrid), Jordi Esteve (Barcelona), Eloy del Potro (Madrid), Salut Brunet (Barcelona), Lourdes Escoda (Tarragona), Natalia Alonso (Santiago de Compostela), Ferran Vall-Ilovera (Terrassa), Montserrat Pérez (Zamora), Mireia Morgades (Badalona), José González (Sevilla), Ángeles Fernández (Vigo).

GMALL Study Group

Nicola Gökbuget, Dieter Hoelzer (Frankfurt)

REFERENCES

- 1-Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al: Cross H. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer*. 2008; 123: 187-94.
- 2-Engels EA, Pfeiffer RM, Landgren O, et al. Immunologic and virologic predictors of AIDS-related non-hodgkin lymphoma in the highly active antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 54: 78-84.
- 3-Lim ST, Roksana K, Nathwani BN, et al. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 4430-8.
- 4-Little RF, Pittaluga S, Nicole G, 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: 4653-9.
- 5-Sparano JA, Lee S, Chen MG, et al. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). *J Clin Oncol*. 2004; 22: 1491-500.
- 6-Hoffman C, Wolf E, Wyen C, Fatkenheuer G, et al. AIDS associated Burkitt or Burkitt-like lymphoma: short intensive polychemotherapy is feasible and effective. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47: 1872-80.
- 7-Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, et al. Comparison of CHOP treatment with specific short-intensive chemotherapy in AIDS-related burkitt's lymphoma or leukemia. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136: 323-8.
- 8-Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood*. 2005; 105: 1891-7.
- 9-Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010; 115: 3008-16.
- 10-Dunleavy K, Little R, Wayne AS, et al. Long term outcome of AIDS- related lymphoma treated with abbreviated cycles of EPOCH-RR: a prospective study of 40 patients. *Blood*. 2008; 112: 3606.
- 11-Tirelli U, Spina M, Jaeger U, et al. Infusional CDE with rituximab for the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: preliminary results of a phase I/II study. *Recent Results Cancer Res*. 2002; 159: 149-53.
- 12-Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4123-8.
- 13-Barta SK, Lee JY, Sparano JA, et al. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus either CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010; 116: 1797a.
- 14-Montoto S, Wilson J, Shaw K, et al. Excellent immunological recovery following CODOX-M/IVAC, an effective intensive chemotherapy for HIV-associated Burkitt's lymphoma. *AIDS*. 2010; 24: 851-6.
- 15-Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose

cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer*. 2003; 98: 1196-205.

16-Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer*. 2002; 94: 1492-9.

17-Fayad L, Thomas D, Romaguera J. Update of the M. D. Anderson Cancer Center experience with hyper-CVAD and rituximab for the treatment of mantle cell and Burkitt-type lymphomas. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2007; 8 Suppl 2: S57-62.

18-Suzuki K, Nakazato T, Sanada Y, et al. Successful treatment with hyper-CVAD and highly active anti-retroviral therapy (HAART) for AIDS-related Burkitt lymphoma. *Rinsho Ketsueki*. 2010; 51: 207-12.

19-Galicier L, Fieschi C, Borie R, et al. Galicier Intensive chemotherapy regimen (LMB86) for St Jude stage IV AIDS-related Burkitt lymphoma/leukemia: a prospective study. *Blood*. 2007; 110: 2846-54.

20-Oriol A, Ribera JM, Bergua J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt's lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and non-infected patients. *Cancer*. 2008; 113: 117-25.

21-Hoelzer D, Hiddemann W, Baumann A, et al. High survival rate in adult Burkitt's lymphoma/leukemia and diffuse large B cell lymphoma with mediastinal involvement. *Blood*. 2007; 110: 518a.

22-Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1996; 87: 495-508.

23-Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*. 1999; 10: 1419-32.

24-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.

25-Hammer SM, Saag MS, Schechter M, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2006; 296: 827-43.

26-Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc*. 1958; 53: 457-81.

27-Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J, Smith PG. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient, II: analysis and examples. *Br J Cancer*. 1977; 35: 1-39.

28-Cox DR. Regression models and life tables. *J Roy Stat Soc Series B*. 1972; 34: 187-220.

29-Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, et al. 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; 91:155-63.

30-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.* 2006; 336: 1641-8.

31-Straus DJ, Huang J, Testa MA, et al. Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: analysis of AIDS clinical trials group protocol 142-low-dose versus standard dose m-BACOD plus granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 3601-6.

32-Oriol A, Ribera JM, Brunet S, et al. Highly active antiretroviral therapy and outcome of AIDS-related Burkitt's lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA LAL3/97 study. *Haematologica.* 2005; 90: 990-2.

33-Oriol A, Ribera JM, Esteve J, et al. Lack of influence of human immunodeficiency virus infection status 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: 445-53.

34-Kaplan L, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood.* 2005; 106: 1538-43.

35-Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol.* 2008; 140: 411-9.

Table 1. Protocol treatment.

Cycle Day	Drug	Dose	Route
<i>Prephase</i>			
1-5	Cyclophosphamide	200 mg/m ²	iv over 1 h
1-5	Prednisone	60 mg/m ²	iv bolus
<i>Cycle A</i>			
7	Rituximab	375 mg/m ²	iv progressive infusion (4 h)
8	Vincristine	2 mg (absolute)	iv bolus day 1
8	Methotrexate	1500 mg/m ²	iv over 24 h ^{a,b}
8-12	Iphosphamide	800 mg/m ²	iv over 1 h
8-12	Dexamethasone	10 mg/ m ²	iv bolus
11-12	Teniposide (VM26)	100 mg/m ²	iv over 1 h
11-12	Cytarabine	150 mg/m ²	iv over 1 h every 12 h
<i>Cycle B</i>			
28	Rituximab	375 mg/m ²	iv progressive infusion (4 h)
29	Vincristine	2 mg (absolute)	iv bolus day 1
29	Methotrexate	1500 mg/m ²	iv over 24 h
29-33	Cyclophosphamide	200 mg/m ²	iv over 1 h
29-33	Dexamethasone	10 mg/ m ²	iv bolus
32-33	Doxorubicin	25 mg/m ²	iv over 15 min
<i>Cycle C</i>			
49	Rituximab	375 mg/m ²	iv progressive infusion (4 h)
50	Vindesine	3 mg/m ² (max. 5 mg)	iv bolus
50	Methotrexate	1500 mg/m ²	iv over 24 h ^a
50-54	Dexamethasone	10 mg/ m ²	iv bolus
53-54	Etoposide (VP16)	250 mg/m ²	iv over 1 h
54	Cytarabine	2000 mg/m ²	iv over 3 h every 12 h
<i>Central nervous system prophylaxis</i>			
1-8-12-29-33	Methotrexate	15 mg	intrathecal
	Cytarabine	40 mg	
	Dexametasone	20 mg	

iv: intravenous; Cycles A to C are repeated from days 77 to 124 to complete 6 treatment cycles after the prephase and 8 intrathecal doses for central nervous system prophylaxis. After completion of treatment cycles, two additional doses of rituximab were given (weeks 21 and 24 at standard dose) making a total of 8 doses of rituximab for the complete treatment. ^aFolinic acid rescue from 12 h after the end of infusion. ^bHalf to one third in patients over 55 yr. Growth factors (G-CSF) allowed for use from neutrophils < 0.5x10⁹/L until recovery for each cycle.

Table 2: Initial characteristics of patients of both cohorts

	Spain (n =39)	Germany (n =42)	p	All (n =81)
Gender, male n (%)	33/39 (85%)	41/42 (98%)	0.054	74/81 (91%)
Age, median (min ; max)	42 (20 ; 59)	43 (27 ; 69)	0.32	43 (20 ; 69)
Age-adjusted IPI, n (%)	Low-Intermediate	7/39 (18%)	0.078	22/79 (28%)
	Intermediate-High	32/39 (82%)		57/79 (72%)
Stage, n (%)	I or II	5/39 (13%)	0.061	18/80 (23%)
	III or IV	34/39 (87%)		62/80 (77%)
Extranodal involvement (≥2 sites), n (%)	17/39 (44%)	12/41 (29%)	0.25	29/80 (36%)
High LDH level, n (%)	30/39 (77%)	27/41 (66%)	0.328	57/80 (71%)
Bulky disease, n (%)	12/38 (32%)	5/27 (19%)	0.268	17/65 (26%)
ECOG score, n (%)	≤2	21/39 (54%)	0.99	44/81 (54%)
	>2	18/39 (46%)		37/81 (46%)
CD4 lymphocytes/μL, mean (SD)	232 (241)	308 (228)	0.15	272 (236)
VL<50 copies/mL, n (%)	9/38 (24%)	12/39 (31%)	0.61	21/77 (27%)
HAART before BLL diagnosis, n (%)	27/39 (69%)	17/40 (43%)	0.024	44/79 (56%)
Time (in yr.) between HIV and BLL diagnosis, mean (SD)	7.2 (6.6)	4.4 (5.7)	0.025	5.7 (6.3)

IPI: International Prognostic Index; VL: viral load; HAART: highly active antiretroviral therapy
 BLL: Burkitt's lymphoma or leukemia.

Table 3. Treatment outcome in patients of both cohorts*

Variable	Spanish cohort (n=39)	German cohort (n=42)	All (n=81)
Evaluable patients	39	42	81
Complete response	32 (82%)	33 (79%)	65 (80%)
Failure	2 (5%)	5 (12%)	7 (9%)
Relapse	1 (3%)	0	1 (1%)
Deaths (overall)	13 (33%)**	9 (21%)**	22 (27%)
Death in induction	5 (13%)	4 (10%)	9 (11%)
Death in remission	5 (13%)	1 (3%)	6 (7%)

*Pooled median follow-up 3 yr. [0.5-5 yr.] (Spanish cohort 4 [0.5-5] yr vs. German cohort 2.5 [0.5- 5] yr, p=0.11). ** Includes death of patients with failure and relapse
BL: Burkitt lymphoma or leukemia; HIV: human immunodeficiency virus.

Table 4. Grade 3-4 adverse events in patients aged lower than 55 years and equal to or older than 55 years

	Cycles A		Cycles B		Cycles C	
	<55 years	≥55 years	<55 years	≥55 years	<55 years	≥55 years
Number of cycles	105	19	86	16	79	-
Neutropenia Days (median [range])	92/94 (98%) 8 [1;24]	15/17 (88%) 4 [3;7]	65/76 (86%) 5 [1;19]	15/16 (94%) 4 [1;7]	63/68 (93%) 6 [1;17]	-
Thrombocytopenia Days (median [range])	77/96 (80%) 5 [1;20]	12/17 (71%) 2 [1;2]	52/75 (70%) 5 [1;22]	5/16 (31%) 2 [2;5]	57/69 (83%) 5 [1;31]	-
Hepatic	14/102 (14%)	0	3/82 (4%)	0	4/78 (5%)	-
Renal	3/103 (3%)	1/18 (6%)	1/84 (1%)	0	0	-
Neurologic	6/103 (6%)	1/18 (6%)	3/84 (4%)	0	2/77 (3%)	-
Gastrointestinal	13/103 (13%)	0	6/82 (7%)	0	5/78 (6%)	-
Mucositis	36/103 (35%)	2/18 (11%)	36/86 (42%)	3/16 (19%)	17/78 (22%)	-
Hypersensitivity	0	0	0	0	0	-
TLS*	1/59 (2%)	0	0	0	0	-
Infection	48/105 (46%)	6/19 (32%)	34/86 (40%)	2/16 (13%)	32/79 (41%)	-

TLS: Tumor lysis syndrome

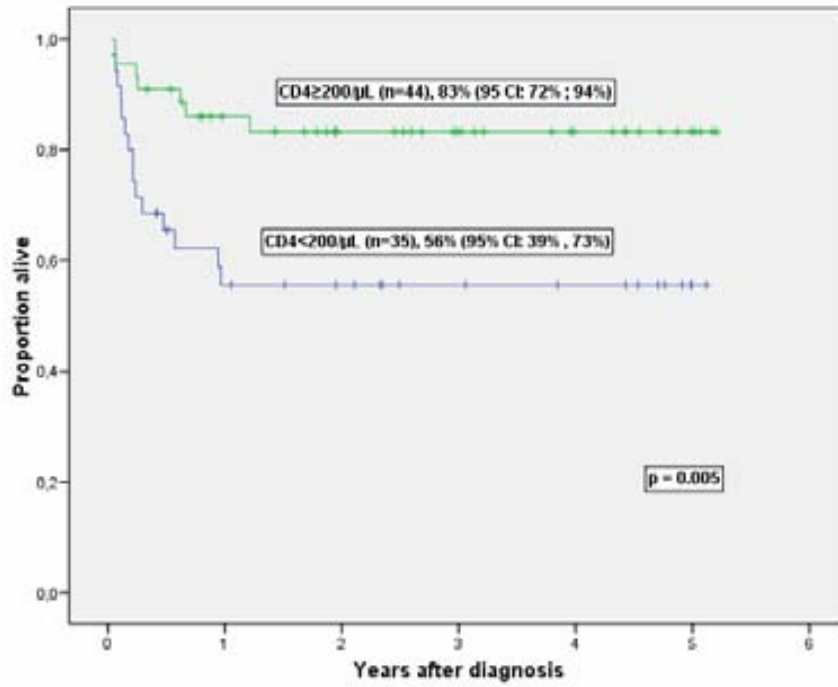
Table 5. Overall survival (univariate and multivariate analyses)

Overall survival (OS)			Univariate analysis		Multivariate analysis	
Variable	Category	n	HR ; 95% CI	p	HR ; 95% CI	p
Gender	Male	74	0.6; [0.2 ; 2.2]	0.47		
	Female*	7				
Age	<55 yrs.	69	0.98; [0.3 ; 3.3]	0.98		
	≥55 yrs.*	12				
CD4 lymphocyte count/ μ L	≥200*	44	3.3; [1.4 ; 8.2]	0.009	3; [1.1 ; 7.9]	0.028
	<200	35				
Viral load (VL), copies/mL	≥50	56	1.6; [0.6 ; 4.9]	0.37		
	<50*	21				
Prior AIDS diagnoses	No	46	0.7; [0.3 ; 1.7]	0.72		
	Yes*	34				
LDH, U/L	Normal	23	0.2; [0.5 ; 0.9]	0.036	0.6; [0.1 ; 3.2]	0.568
	Elevated*	57				
Bulky disease	No	48	1.03; [0.4 ; 2.8]	0.963		
	Yes*	17				
Extranodal involvement	<2 areas	51	0.4; [0.2 ; 0.9]	0.042	0.6; [0.2 ; 1.5]	0.242
	≥2 areas*	29				
ECOG score	≤2	44	0.4; [0.2 ; 0.9]	0.039	0.5; [0.2 ; 1.3]	0.142
	>2*	37				
BM involvement	No	52	0.3; [0.1 ; 0.7]	0.006	0.6; [0.2 ; 1.5]	0.229
	Yes*	28				
Ann Arbor stage	I–II	18	0.1; [0.02 ; 1.1]	0.057		
	III–IV*	62				
Age-adjusted IPI	Low-Intermediate	22	0.2; [0.1 ; 1.01]	0.051		
	Intermediate-High	57				

*Baseline categories

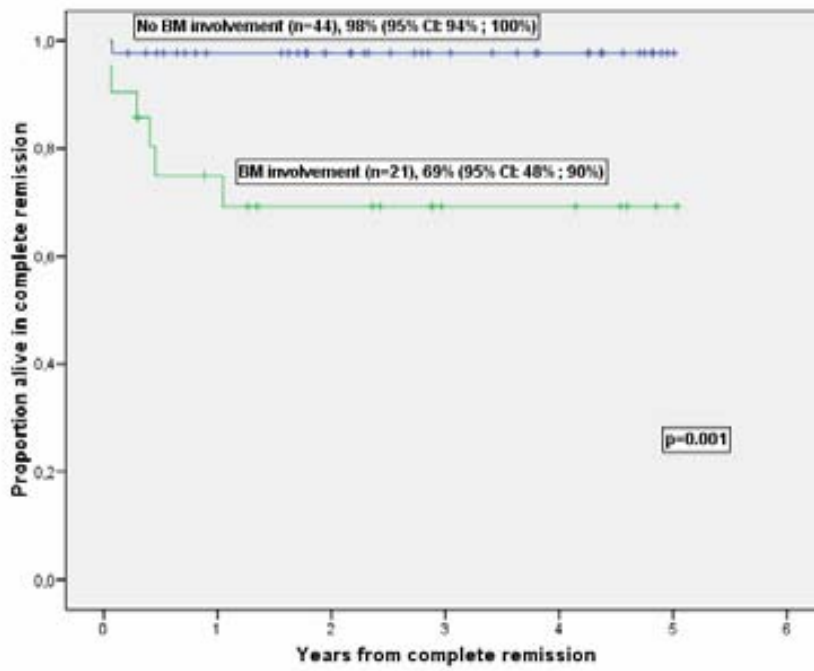
AIDS: acquired immunodeficiency syndrome; LDH: lactate dehydrogenase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BM: bone marrow; IPI: International Prognostic Index; CI: confidence interval.

Figure 1a. Overall survival by CD4 lymphocyte count/ μL *



*CD4 lymphocyte counts not available in 2 patients

Figure 1b. Disease free survival by bone marrow involvement in patients with CR



Supplemental table 1. Prognostic factors for death in induction and complete remission

Variable	Category	Death in induction		Complete remission	
		Death/Total	P	CR/Total	P
Gender	Male	9/74	0.99	59/65	0.527
	Female	0/7		6/7	
Age	<55 yr.	7/69	0.98	56/69	0.62
	≥55 yr.	2/12		9/10	
CD4 Lymphocytes count/μL	≥200	2/44	0.07	40/42	0.107
	<200	7/35		23/28	
Viral load copies/mL	≥50	7/56	0.99	43/49	0.665
	<50	2/20		17/18	
Prior AIDS diagnoses	No	5/46	0.99	37/41	0.99
	Yes	4/34		27/30	
LDH, U/L	Normal	1/23	0.434	22/22	0.091
	Elevated	8/57		42/49	
Bulky disease	No	6/48	0.99	37/42	0.99
	Yes	2/17		13/15	
Extranodal involvement	<2 areas	4/51	0.273	43/47	0.682
	≥2 areas	5/29		21/24	
ECOG score*	≤2	1/44	0.01	41/43	0.110
	>2	8/37		24/29	
Bone marrow involvement	No	5/52	0.712	44/47	0.399
	Yes	4/28		21/24	
Ann Arbor stage	I–II	0/18	0.197	17/18	0.670
	III - IV	9/62		47/53	
Age-adjusted IPI	Low-Intermediate	1/22	0.432	21/21	0.094
	Intermediate-High	8/57		42/49	

AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPI: International Prognostic Score.

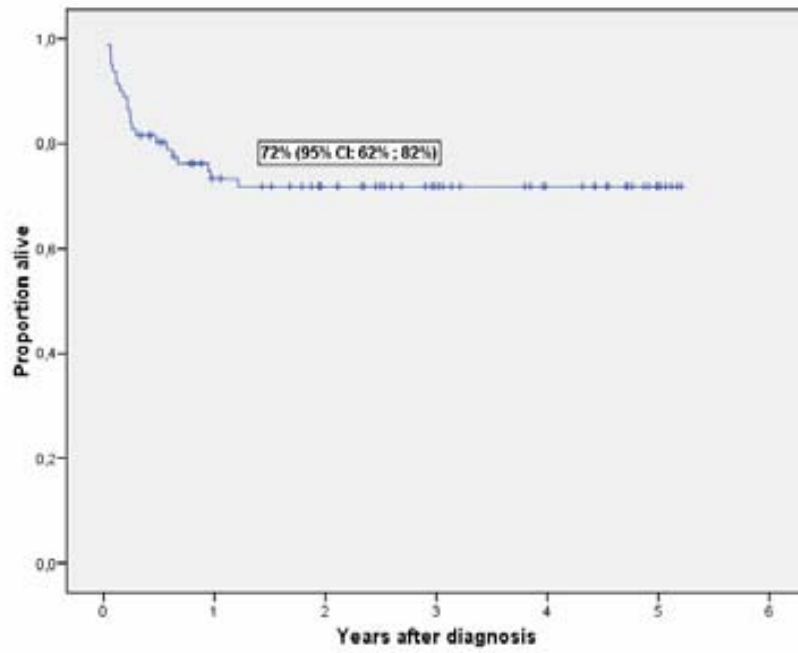
*Logistic regression analysis: Odds ratio 11.9; 95% confidence interval [1.4 ; 99.9]

Supplemental table 2. Disease free survival (univariate and multivariate analyses)

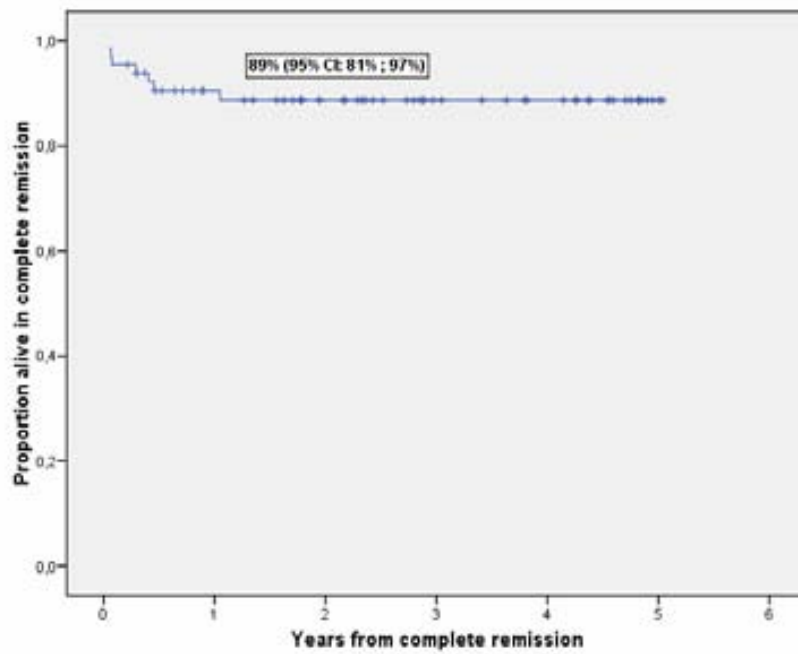
Disease free survival (DFS)			Univariate analysis		Multivariate analysis	
Variable	Category	n	HR ; 95% CI	p	HR ; 95% CI	p
Gender	Male	59	0.3; [0.1 ; 1.3]	0.106		
	Female*	6				
Age	<55 yr.	56	0.96; [0.1 ; 7.9]	0.966		
	≥55 yr.*	9				
CD4 lymphocyt count/μL	≥200*	40	2.6; [0.6 ; 11.5]	0.215		
	<200	23				
Viral load (VL), copies/mL	≥50	43	0.9; [0.2 ; 4.9]	0.949		
	<50*	18				
Prior AIDS diagnoses	No	37	0.3; [0.1 ; 1.4]	0.126		
	Yes*	27				
LDH, U/L	Normal	22	0.3; [0.04 ; 2.5]	0.259		
	Elevated*	42				
Bulky disease	No	37	1.4 [0.2 ; 12.6]	0.758		
	Yes*	13				
Extranodal involvement	<2 areas	43	0.3 [0.1 ; 1.5]	0.161		
	≥2 areas*	21				
ECOG score	≤2	41	1.5; [0.3 ; 7.6]	0.641		
	>2*	24				
BM involvement	No	44	0.07; [0.01 ; 0.6]	0.014	0.07; [0.01 ; 0.6]	0.014
	Yes*	21				
Ann Arbor stage	I – II	17	0.03; [0; 36.9]	0.335		
	III – IV*	47				
Age-adjusted IPI	Low-Intermediate	21	0.3; [0.04 ; 2.8]	0.311		
	Intermediate-High*	42				

*Baseline categories; AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome; LDH: lactate dehydrogenase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BM: bone marrow; IPI: International Prognostic Index; CI: confidence interval.

Supplemental figure 1a. Overall survival of the 81 patients



Supplemental figure 1b. Disease-free survival of the 65 patients who attained complete remission



FE DE ERRATAS

1. Página 35, en el apartado II.8.5, en su penúltima línea, donde dice "15 pacientes" debe decir "12 pacientes".
2. Página 64, en la Tabla 7, en su apartado Estadio Ann Arbor, donde dice "I-II" debe decir "III", y donde dice "III-IV" debe decir "IV".
3. Página 101, en el apartado VII.1.2, en su segundo párrafo, donde dice "mayor tasa de RG y SG" debe decir "mayor SG".