

LINFOMAS NÃO-HODGKIN EM PORTADORES DA SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

NON-HODGKIN LYMPHOMAS IN PATIENTS WITH ACQUIRED
IMMUNODEFICIENCY SYNDROME)

Lina Barbosa Cassol¹, Sérgio Jobim de Azevedo²

RESUMO

Linfomas não-Hodgkin representam o segundo câncer mais freqüente em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. Sua freqüência aumenta à medida que avança o grau de imunodepressão e, em geral, apresentam-se em estágio clínico avançado, com envolvimento extranodal e "sintomas B". O prognóstico é pior do que nas populações não infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. A melhor opção de tratamento ainda não está definida, principalmente pela falta de estudos clínicos randomizados e dificuldade de comparar estudos clínicos realizados em diferentes momentos da epidemia da síndrome de imunodeficiência adquirida. As vantagens em termos de resposta e sobrevida alcançadas com regimes de quimioterapia infusionais mais recentes podem ser devidas à superioridade desses regimes em relação aos esquemas em *bolus* ou ao impacto favorável da introdução de anti-retrovirais e da profilaxia para infecções oportunistas.

Unitermos: Linfomas não-Hodgkin, HIV, SIDA.

ABSTRACT

Non-Hodgkin's lymphomas are the second most common cancer in patients infected by human immunodeficiency virus and are particularly more common in patients with advanced immune depression. They usually present in advanced stages, with extranodal involvement and "B symptoms". HIV-associated Non-Hodgkin's lymphomas have a worse prognosis than those occurring in HIV-negative patients. The standard treatment has not yet been established due to the lack of randomized clinical trials and because it is difficult to compare results obtained in different periods during acquired immunodeficiency syndrome disease epidemics. The enhanced outcomes seen in more recent published series could be related to the modern infusional chemotherapy regimens or the introduction of effective antiretroviral therapy and opportunistic infections prophylaxis.

Key words: Non-Hodgkin's lymphomas, HIV, AIDS.

¹ Médica, Unidade de Pesquisa Clínica, Serviço de Oncologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

² Professor de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS; Chefe, Serviço de Oncologia, HCPA, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Dra. Lina Barbosa Cassol, Unidade de Pesquisa Clínica, Serviço de Oncologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Bairro Santana, 90035-003, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 2101-8494 ou 9164-3227. E-mail: linacassol@hotmail.com.

EPIDEMIOLOGIA

O início da epidemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV) data do final dos anos 1970 e início dos anos 1980. Atualmente, há cerca de 34 milhões de pessoas

vivendo infectadas pelo HIV em todo o mundo, e estima-se que cerca de 14 milhões já morreram em consequência da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). No Brasil, até 1998, 140.362 casos de SIDA já haviam sido registrados (1).

A associação da infecção pelo HIV com o desenvolvimento de neoplasias é bem reconhecida. Sabe-se que 25-40% dos pacientes HIV positivos desenvolverão uma neoplasia maligna durante o curso de sua doença. Essa associação foi inicialmente estabelecida como sarcoma de Kaposi (SK), mas já em 1984, a associação com linfomas não-Hodgkin (LNH), de grau alto ou intermediário, ocorrendo em homossexuais masculinos (provavelmente, infectados pelo HIV) foi descrita (2). Em 1985, o LNH passou a fazer parte da lista de entidades definidoras de casos de SIDA, segundo o Center for Disease Control (CDC). Atualmente, quatro neoplasias malignas são definidoras de SIDA em um paciente HIV positivo: SK, LNH de alto grau, carcinoma uterino cervical invasivo e linfoma primário do sistema nervoso central (SNC). Outras neoplasias acontecem em frequência aumentada em pacientes com SIDA, como doença de Hodgkin, mieloma múltiplo e seminoma (3).

A associação de linfomas com SIDA é consistente com a ocorrência conhecida de linfomas em outras situações de comprometimento imunológico, como imunodeficiências congênitas, doenças auto-imunes e em transplantados submetidos à imunossupressão (4). A ocorrência de LNH em pacientes HIV positivos tem uma relação direta com o avanço da imunossupressão, em geral, ocorrendo em pacientes com doença avançada e contagem de linfócitos CD4 menor do que 100/mm³.

O LNH é o segundo câncer mais freqüente em pacientes com SIDA (3). Embora represente apenas 3% dos diagnósticos definidores de SIDA em pacientes HIV positivos, é identificado como causa do óbito em cerca de 16% (5). Em um grupo de pacientes HIV positivos, em monoterapia com AZT, seguidos ao longo do tempo, o desenvolvimento de linfoma relacionado à SIDA foi mais provável no subgrupo com CD4 < 50/mm³ e ocorreu, no grupo como um todo, em 12%, após 24 meses, e em 29,2%, após 3 anos de seguimento (6).

Embora o impacto do uso disseminado de anti-retrovirais seja notável sobre a incidência da maioria das infecções oportunistas, SK e linfoma primário do SNC, sua influência sobre a incidência de LNH é muito menos bem definida e alvo de controvérsia.

No estudo EuroSIDA (7), que demonstrou tendências com relação à infecção pelo HIV no período de 1994 a 1998, apesar de haver uma redução relativa na incidência de LNH, esta foi proporcionalmente menor do que a redução em infecções oportunistas, fazendo com que a proporção de LNH como diagnóstico definidor de SIDA tenha aumentado de 4 para 16%. Também na coorte de Matthews et al. (8), a incidência de LNH não mudou após instituição de terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART), mas uma diminuição na frequência de outros diagnósticos relacionados à SIDA fez com que a proporção de linfomas como

condição definidora de SIDA tenha aumentado. Porém, nível de CD4 e não uso de HAART foram identificados como variáveis associadas ao desenvolvimento de linfoma, e os autores acreditam que, com o uso mais prolongado de HAART, uma diminuição na incidência de LNH será observada. Ledergerber et al. (9) e Levine et al. (10) também não identificaram alteração na incidência de LNH relacionado ao HIV (LNH-HIV) no período de 1982 a 1998 e acreditam que o uso de HAART possa simplesmente ter evitado a ocorrência de infecções oportunistas ou outras doenças, permitindo que os pacientes vivessem mais, com reconstrução imune incompleta, para desenvolver linfoma.

Por outro lado, um estudo australiano detectou uma diminuição significativa de LNH-HIV após introdução de HAART, embora menor que para SK, fazendo com que, atualmente, o LNH seja a malignidade mais diagnosticada em pacientes australianos com SIDA (11). Da mesma forma, Besson et al. verificaram redução da incidência de LNH-HIV de 1993-1994 para 1997-1998 e constataram que o risco não diferiu entre os períodos, considerando pacientes de CD4 similar. Concluíram que foi a diminuição na proporção de pacientes com CD4 mais baixo na coorte mais recente a responsável pela menor ocorrência de linfoma relacionado à SIDA (12).

Atualmente, é difícil prever com segurança qual será o impacto definitivo do uso de HAART sobre a incidência de LNH-HIV. Por um lado, pode diminuir a incidência imediata pelo efeito benéfico sobre carga viral e CD4. Por outro, à medida que a sobrevivência de pacientes com SIDA aumenta, pode haver um aumento no risco cumulativo desses pacientes desenvolverem linfoma.

PATOLOGIA E PATOGÊNESE

Mais de 90% dos LNH-HIV são tumores de alto grau de células B. De acordo com a classificação REAL/WHO, dois terços correspondem a linfoma difuso de grandes células (LDGC) e um terço a linfoma de pequenas células não-clivadas (LPCNC), Burkitt ou Burkitt-like (13). São relacionadas, também, duas linfoproliferações muito menos comuns, mas que ocorrem quase exclusivamente em HIV positivos: linfoma primário em derrames (LPD) e linfoma plasmablastico. Também é digna de nota a frequência de linfomas primários do SNC em pacientes com SIDA. Enquanto, na população HIV negativa, correspondem a menos de 1% dos LNH, em HIV positivos representam 15% desse total.

Vários fatores contribuem para o risco aumentado de LNH em pacientes infectados pelo HIV. Alguns são relacionados a características da infecção por HIV, como estimulação crônica de células B e diminuição da vigilância imunológica. Outros são relacionados a alterações in-

trínsecas do clone tumoral, representadas por lesões genéticas de genes relacionados a câncer e infecção por vírus oncogênicos. Diferentes categorias clínico-patológicas de LNH-HIV associam-se com diferentes vias patogênicas e graus de imunidade residual (14).

A estimulação crônica de linfócitos B pelo HIV é provavelmente um fator predisponente, e a linfadenopatia generalizada persistente freqüentemente precede o desenvolvimento de linfoma. Muitas evidências sustentam essa hipótese. A primeira é o achado de uma alta taxa de mutações somáticas nas regiões hipervariáveis dos genes das imunoglobulinas (Ig) utilizados pelos LNH-HIV, consistente com estimulação e seleção antigênica pregressa (15,16). Da mesma forma, acredita-se que um estímulo aumentado para troca de classe da cadeia pesada da Ig possa ser de grande importância para a linfomagenese, já que translocações do gene *c-myc* para a região de troca μ da cadeia pesada da Ig acontecem em quase todos os LPCNC-SIDA e 25% dos LDGC-SIDA. O antígeno CD23 é um marcador de diferenciação e ativação de células B, que é perdido da superfície celular durante a troca de classe. Foi demonstrado que pacientes com SIDA que desenvolvem linfoma têm níveis elevados de CD23 solúvel, em comparação com pacientes com SIDA sem linfoma, HIV positivos sem SIDA ou HIV negativos (17). Outras evidências do papel da estimulação crônica das células B pelo HIV na linfomagenese incluem a demonstração do uso preferencial da família Vh4 dos genes variáveis da Ig (envolvidos na geração de clones de células B auto-reativos) pelos LNH-HIV (16); produção de anticorpos pelos LNH-HIV direcionados contra auto-antígenos (16); relação direta entre níveis de interleucina-6 (IL-6) e possibilidade de desenvolver LNH-HIV (6); relação inversa entre níveis de IL-6 e resposta ao tratamento (18); e a demonstração de que IL-10 humana e IL-6 viral funcionam como fatores de crescimento autócrinos para linhagens de células derivadas do LPD *in vitro* (19).

Assim, coerente com o princípio de que a mitogênese aumenta a mutagenese (17), a hiperestimulação crônica das células B associada com HIV permite a proliferação de clones de células B, que acabam por acumular lesões genéticas e sofrer transformação neoplásica (14). Em conformidade, várias proliferações monoclonais de células B foram identificadas na medula óssea de um paciente HIV positivo 3 anos antes do diagnóstico de um linfoma difuso; um desses clones tinha um rearranjo do gene da Ig idêntico ao do clone tumoral (15).

O HIV por si só não é considerado um vírus oncogênico, já que não infecta as células da maioria dos LNH-HIV (15). No entanto, a imunossupressão decorrente da infecção pelo HIV favorece a infecção por outros vírus sabidamente oncogênicos. Por exemplo, o Epstein-Barr vírus (EBV) infecta mais de 90% dos LDGC-SIDA e dos LPD, cerca de 30-40%

dos LPCNC-SIDA e a totalidade dos linfomas primários do SNC (14). O herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) está presente em todos os casos de LPD e é considerado uma condição essencial para esse diagnóstico (20,21).

O EBV é associado a várias neoplasias e é capaz de imortalizar células B *in vitro* (22). À medida que diminui a contagem de linfócitos CD4, os linfócitos T citotóxicos específicos contra o EBV tornam-se progressivamente disfuncionais em pacientes com SIDA, os quais irão desenvolver linfoma (23,24), o que está associado com aumento progressivo da carga viral do EBV (23).

Em diferentes LNH-HIV, o EBV expressa antígenos de latência de tipos diferentes e isso, provavelmente, depende da origem histogênica da célula tumoral. Bcl-6 é uma proteína especificamente expressa pelas células B do centro germinativo (CG), e considera-se que linfomas expressando bcl-6 originem-se de células do CG. Por outro lado, o antígeno CD138-syndecan 1 é relacionado à diferenciação de células B pós-CG. Assim, a expressão de bcl-6 ou syndecan-1 diferencia dois padrões fenotípicos principais entre LNH-HIV: o linfoma de grandes células não-clivadas (LGCNC) e o LPCNC são bcl-6 +/syn-1 neg (-), e o linfoma imunoblástico (IB) e o LPD são bcl-6 -/syn-1 + (25-27). A expressão da proteína bcl-6 é considerada mutuamente exclusiva com a expressão de proteína de membrana latente 1 (LMP-1) do EBV, que aumenta a expressão de bcl-2 e, assim, tem provavelmente atividade antiapoptótica (25). Assim, LGCNC-SIDA e LPCNC-SIDA são bcl-6+/syn-1-/LMP-1-. O linfoma IB (uma subcategoria do LDGC) é bcl-6-/syn-1+/LMP-1+ (25-30). Finalmente, o LPD, apesar de bcl-6-/syn-1+, não tem expressão de LMP-1 e, se o EBV atua na sua linfomagenese, o faz através de um mecanismo diferente.

LPCNC relacionados à SIDA (Burkitt e Burkitt-like). Correspondem a cerca de 30% dos LNH-HIV. Ocorrem com níveis de linfócitos CD4 relativamente preservados e são freqüentemente a manifestação inicial de SIDA (13). Clinicamente, há particular propensão para envolvimento do SNC.

A ativação do proto-oncogene *c-myc* é vista em praticamente todos os casos. Infecção pelo EBV é detectada em 30-40% dos LPCNC e, nesses linfomas, não é associada com a expressão de antígenos com atividade transformadora, como o LMP-1, sugerindo que o EBV não tem papel oncogênico importante no linfoma de Burkitt relacionado ao HIV.

LDGC relacionados à SIDA. Correspondem a 70% dos LNH-HIV. Geralmente ocorrem em pacientes com imunodepressão acentuada, CD4 baixo e, em 75% dos casos, já com diagnóstico prévio de SIDA (31). Duas variantes são reconhecidas: LGCNC e IB.

A infecção pelo EBV ocorre em 70-80% dos casos. O rearranjo do gene bcl-6 é encontrado em 20% dos LDGC-SIDA (14).

LPD. O LPD foi identificado como uma entidade em função de sua associação consistente e exclusiva com HHV-8 (20,21). Clinicamente, desenvolve-se principalmente nas cavidades pleural, peritoneal e pericárdica, geralmente sem massas tumorais identificáveis. Esses linfomas ocorrem freqüentemente, mas não exclusivamente em HIV positivos (21,32). O LPD costuma ocorrer em pacientes com CD4 baixo, e mais de 75% já têm diagnóstico prévio de SIDA. Co-infecção pelo EBV é verificada em mais de 90% dos casos (20,21), e especula-se que EBV e HHV-8 possam interagir para determinar a transformação neoplásica, certos fatores fenotípicos do LPD ou ambos.

Linfomas plasmablasticos da cavidade oral. Representam linfomas B, de grandes células, de crescimento difuso e alto índice proliferativo. Em contraste ao LDGC, as células tumorais não expressam CD20 ou CD45 e são positivas para VS38c, indicando uma diferenciação plasmocítica. O termo plasmablastico deriva do fato de esses linfomas apresentarem a morfologia característica dos imunoblastos, mas possuem um perfil antigênico compatível com o de plasmócitos (33).

Clinicamente, são linfomas muito agressivos e de mau prognóstico. Embora sempre haja envolvimento da cavidade oral, especialmente da mucosa que reveste a mandíbula, disseminação para abdome, retroperitônio ou outros órgãos, incluindo ossos, é freqüentemente observado (33).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os LNH-HIV, em geral, apresentam-se em estágio clínico avançado, com múltiplos sítios extranodais de envolvimento e presença de sintomas "B" (febre, sudorese noturna e emagrecimento) (31). A presença de sintomas "B" em HIV positivos demanda a exclusão de uma infecção oportunista, ocorrendo concomitantemente ou como um diagnóstico alternativo (4).

O envolvimento de sítios extranodais ocorre em 75-95% dos casos de LNH-HIV (34). O envolvimento meníngeo ocorre em 15 a 20% dos casos no diagnóstico (31), sendo que, em 25%, não há sinais ou sintomas (4). Em função disso, o exame do liquor faz parte dos exames de estadiamento do LNH-HIV. Além disso, estima-se que até 35% dos pacientes desenvolverão uma recidiva meníngea ao longo de seu seguimento (34).

No momento do diagnóstico, cerca de 25% dos pacientes têm envolvimento da medula óssea. Histologia Burkitt ou Burkitt-like, presença de plaquetopenia, desidrogenase láctica (DHL) alta e envolvimento leptomeníngeo foram associados com o acometimento da medula óssea (35).

O trato gastrointestinal é o sítio extranodal mais freqüentemente envolvido nos LNH-HIV, particularmente o intestino delgado, estômago, região perianal e anel de Waldeyer (13). Em 35% desses casos, a apresentação clínica é marcada por complicações agudas, como perfuração, obstrução e hemorragia (36).

PROGNÓSTICO

O prognóstico dos LNH-HIV é desfavorável quando comparado aos LNH em geral. Menos da metade dos pacientes com LNH-HIV tratados estarão vivos 1 ano após o diagnóstico. Estima-se que 50% dos pacientes com LNH-HIV morram por infecções oportunistas e 50%, por progressão ou recidiva do linfoma (18,37,38). Em pacientes com imunodeficiência severa, as infecções oportunistas são a principal causa de morte, enquanto em pacientes com imunidade relativamente preservada, o linfoma é o responsável pela maioria dos óbitos.

O índice prognóstico internacional (IPI) foi desenvolvido com base em pacientes HIV negativos e pode não ser totalmente aplicável à população HIV positiva (39). No LNH-HIV, assumem grande importância prognóstica os fatores relacionados à infecção pelo HIV, como nível de CD4 e ausência ou presença de diagnóstico prévio de SIDA. Além desses, já foram identificados como fatores prognósticos negativos: idade superior a 35 anos (40,41), uso de drogas injetáveis (40), estágio clínico avançado (40), DHL elevada (41), CD4 < 100/mm³ (40,41), histologia de linfoma IB (37), desempenho clínico comprometido (37,42) e envolvimento da medula óssea (42).

Considerando apenas os pacientes com fatores prognósticos favoráveis, é possível identificar um subgrupo (de cerca de 1/3) que alcança, com tratamento, sobrevida em longo prazo livre de recidiva (40).

TRATAMENTO

Após duas décadas de investigações, a melhor opção terapêutica para o LNH-HIV ainda não foi estabelecida. Isso se deve, em grande parte, à escassez de estudos clínicos randomizados e à dificuldade em comparar coortes tratadas em momentos diferentes da epidemia do HIV (antes e após a introdução de HAART e profilaxia de infecções oportunistas).

Estudos iniciais utilizando quimioterapia intensiva em LNH-HIV observaram toxicidade excessiva quando comparados com HIV negativos tratados com o mesmo regime de quimioterapia, além de menores taxas de resposta e sobrevida (13). Um dos primeiros estudos a avaliar a res-

posta do LNH-HIV a um regime intenso que, nesse caso, incluía metotrexate e citarabina em doses altas foi interrompido precocemente. Houve um excesso de infecções oportunistas relacionadas ao tratamento (7/9 pacientes), baixa taxa de resposta (33%) e menor sobrevida geral (6 meses) em comparação com pacientes similares tratados com metotrexate, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina e dexametasona (m-BACOD) em dose padrão (11 meses) (43).

O próximo passo foi a tentativa de reduzir as doses, com o objetivo de melhorar a tolerância e reduzir a incidência de infecções oportunistas. Em 1991, Levine et al. relataram os resultados de sua experiência com m-BACOD em dose reduzida, associado à profilaxia rotineira do SNC com ara-C intratecal e manutenção com zidovudina (azT) por 12 meses após o final da quimioterapia (38). Seus pacientes apresentavam contagem mediana de CD4 de 150/mm³, e cerca de metade dos linfomas era do tipo LPCNC. A taxa de resposta clínica completa (RCC) observada foi de 46%, e a sobrevida geral mediana de 6,5 meses, similar ao anteriormente relatado com regimes intensos. O mesmo grupo relatou posteriormente seus resultados com o mesmo regime, mas associado ao anti-retroviral zalcitabina (ddC) durante a administração da quimioterapia. A taxa de RCC foi de 56%, e a sobrevida geral, para o grupo como um todo, de 8,1 meses. O uso concomitante de ddC foi associado à incidência de neutropenia similar à vista em pacientes tratados com m-BACOD, em dose reduzida e sem anti-retrovirais, sugerindo que uma possível mielossupressão induzida pelo ddC foi compensada pelo controle da infecção pelo HIV e de seus efeitos deletérios sobre a mielopoiese (18).

Uma questão não respondida, porém, é se pacientes com fatores de melhor prognóstico e imunidade relativamente preservada poderiam se beneficiar de quimioterapia de combinação tradicional ou mais agressiva. Gisselbrecht et al. trataram 141 pacientes com CD4 mediano de 227/mm³, *performance* preservada e sem infecções oportunistas ativas com um regime intenso constituído de doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina e bleomicina (ACVB), seguido por uma fase de consolidação com metotrexate em dose alta, ifosfamida, etoposide, asparaginase e citarabina (LNH-84). Desses linfomas, 70% eram de alto grau, e cerca de 40% representavam linfomas de Burkitt. Apesar de uma alta taxa de RCC (63%), a sobrevida geral observada de 9 meses não foi expressivamente maior do que a relatada em pacientes tratados com regimes menos intensos (37). Isso foi atribuído ao fato de um bom controle do linfoma não corresponder necessariamente a um bom controle da infecção pelo HIV. Nessa coorte de pacientes tratados na era pré-HAART, 50% das mortes foram devidas a causas não tumorais, e 23 dos 89 pacientes que alcançaram RCC morreram por infecções oportunistas, sem evidência de linfoma.

Uma outra tentativa de responder essa questão vem de um estudo europeu, em que os pacientes foram estratificados de acordo com nível de CD4, diagnóstico prévio de SIDA e "performance status" em diferentes grupos de risco. Pacientes sem fatores prognósticos adversos foram randomizados para receber ACVB ou ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (CHOP), sem diferenças significativas em taxas de resposta ou sobrevida geral. Aqueles com um fator de risco foram, por outro lado, randomizados para receber CHOP em dose padrão ou com redução de 50%. Apesar de melhores taxas de resposta ao CHOP em dose plenas (59 *versus* 35%), as sobrevidas obtidas foram comparáveis (44).

Finalmente, o *AIDS Clinical Trials Group* publicou, em 1997, um grande estudo randomizado comparando as evoluções de 198 pacientes com LNH-HIV (62% com LDGC) tratados com m-BACOD em dose padrão ou reduzida (45). Embora taxas de resposta (52 x 41%) e sobrevida (31 x 35 semanas) fossem comparáveis entre dose padrão e reduzida, respectivamente, houve menor toxicidade hematológica relacionada ao esquema com doses baixas. Isso se manteve no subgrupo com CD4 > 200/mm³, embora os próprios autores e outros (45,46) ressaltem que esse subgrupo era pequeno e não havia poder estatístico suficiente para essa análise.

De um modo geral, pode-se concluir que as tentativas de equilibrar dano imune induzido pela quimioterapia, reduzindo as doses das drogas, com a necessidade de doses efetivas não alcançaram resultados satisfatórios. Isso não é surpreendente, já que é sabido que a intensidade de dose durante as primeiras 12 semanas de quimioterapia para LNH de alto grau é um fator preditivo forte da probabilidade de sobrevida a longo prazo (47). Assim, os próximos estudos conduzidos focaram-se em esquemas infusionais, em uma tentativa de preservar a intensidade de dose.

O estudo pioneiro, nesse sentido, foi conduzido no *Albert Einstein Cancer Centre*, usando ciclofosfamida, doxorubicina e etoposide (CDE) infusional, associado ao anti-retroviral didanosina (ddI) e filgrastima. O uso de ddI foi relacionado a menos leucopenia, neutropenia, plaquetopenia e menor necessidade de transfusões, mas não diminuiu a queda de CD4 induzida pela quimioterapia. Em 25 pacientes com CD4 mediano de 117/mm³, a taxa de RCC foi de 56%, e a sobrevida geral, de 18 meses (48). O mesmo grupo posteriormente relatou resultados similares com CDE associado à HAART, porém com mais mucosite (49).

Da mesma forma, o *National Cancer Institute* tem relatado um regime de quimioterapia infusional, o EPOCH modificado (etoposide, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina), que se baseia em duas estratégias para aumentar a intensidade de dose. A primeira é o ajuste inicial da dose de ciclofosfamida de acordo com nível de CD4 e, nos ciclos subseqüentes, de acordo com o

nadir de neutrófilos do ciclo anterior. Isso, enquanto reduziu a intensidade de dose da ciclofosfamida para 56% do previsto, garantiu que os agentes infusoriais fossem administrados em uma intensidade de dose de mais de 90%. A segunda estratégia, relativamente controversa, foi a suspensão de todos os anti-retrovirais pela duração da quimioterapia, evitando potenciais interações farmacocinéticas e sobreposições de toxicidade, que poderiam comprometer a intensidade de dose (31). Em um grupo de 39 pacientes (79% com LDGC), observou-se 74% de RCC e, em um período de seguimento mediano de 53 meses, 73% de sobrevida livre de progressão e 60% de sobrevida geral (50).

Investigadores no *MD Anderson Cancer Center* relataram seus resultados com ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorubicina e dexametasona (Hyper-CVAD) alternados com metotrexate e ara-C associado à HAART em 13 pacientes com linfoma ou leucemia de Burkitt e HIV positivos, apresentando 92% de RCC e sobrevida mediana de 12 meses (5). Os resultados mais relevantes desse estudo foram a demonstração da segurança e do benefício do uso associado de HAART à quimioterapia. Não houve aumento de toxicidade em relação a pacientes com linfoma de Burkitt HIV negativos tratados de modo similar.

De fato, o uso ou não de HAART em associação com a quimioterapia ainda é uma questão a ser resolvida. Potenciais pontos negativos dessa associação incluem alterações farmacocinéticas ainda não conhecidas, sobreposição de toxicidades e incapacidade de administrar otimamente as medicações em conjunto. Inibidores da protease e o inibidor da transcriptase reversa não-análogo nucleosídeo (ITRNN) delavirdina são inibidores do citocromo P450 e podem levar ao acúmulo de drogas que são substrato para esse sistema. Por outro lado, os ITRNN efavirenz e nevirapina são indutores do P450 e podem levar a reduções das concentrações das drogas e, também, da sua eficácia (31).

Anti-retrovirais e quimioterapia têm freqüentemente toxicidades superponíveis, especialmente o azT (mielossupressão) e o ddI (associado à neuropatia periférica, como os alcalóides da vinca). Isso, aliado ao fato de que a intolerância gastrointestinal relacionada à quimioterapia pode comprometer a adesão ou causar má absorção dos anti-retrovirais, pode levar à indução de resistência viral (31). Uma evidência favorável ao não uso do HAART é a do estudo com EPOCH, em que os anti-retrovirais foram suspensos pelas 16 semanas de quimioterapia e imediatamente reinstituídos após o último dia de infusão. Apesar de essa série representar os melhores dados de sobrevida na literatura para LNH-HIV, após o reinício de HAART, foram necessários 3 meses para que se reassumisse o controle virológico e 12 meses para que os níveis de CD4 retornassem aos valores pré-tratamento (50).

Por outro lado, existem vários possíveis benefícios na associação de HAART com quimioterapia antilinfoma. Esses incluem potencial redução na incidência de infecções oportunistas; prevenção na queda de CD4 induzida pela quimioterapia e manutenção da supressão virológica durante o tratamento. Várias evidências sustentam essa abordagem. Por exemplo, para 44 pacientes italianos com LNH-HIV tratados com combinação de quimioterapia e HAART, a probabilidade de sobrevida em 1 ano foi maior para pacientes com resposta imunológica ou virológica ao HAART (51). Nos pacientes com linfoma ou leucemia de Burkitt tratados com Hyper-CVAD, o uso de HAART foi fortemente associado com evolução favorável. Seis de um total de sete pacientes que receberam HAART desde o início da quimioterapia estão vivos e em RCC após um seguimento mediano de 29 meses. Os quatro pacientes que não receberam HAART morreram (5). Também favorável ao impacto positivo do uso de HAART sobre a evolução de LNH-HIV é a constatação de uma melhora na sobrevida dessa patologia do período de 1993-4 a 1997-8, coincidente com a introdução do uso disseminado de anti-retrovirais (12).

Uma outra diferença importante no tratamento do LNH-HIV em relação ao LNH na população em geral diz respeito à necessidade de profilaxia do SNC. Como já discutido, o SNC é envolvido em cerca de 20% dos casos no diagnóstico, e até 35% dos pacientes tratados desenvolverão uma recorrência meníngea durante o curso de sua doença. Em função disso, vários autores (4,31) recomendam o uso de quimioterapia intratecal profilática a todos os pacientes com LNH-HIV. Isso tem se tornado especialmente importante, já que, à medida que se alcança um melhor controle sistêmico sobre a doença, a possibilidade de o SNC comportar-se como um “santuário” se torna maior. No estudo que envolveu o uso de m-BACOD em dose baixa, a associação rotineira de quimioterapia intratecal profilática fez com que nenhum dos respondedores ao tratamento apresentasse recidiva posterior no SNC (38).

Por outro lado, outros recomendam profilaxia do SNC apenas naquelas situações de mais alto risco (histologia Burkitt ou Burkitt-like, envolvimento extenso de seios da face, base do crânio e da medula óssea), como seria feito para LNH em HIV negativos (13,48). Um estudo identificou como fatores preditivos do envolvimento do SNC: doença extranodal no diagnóstico, além do SNC, recidiva extrameníngea e infecção tumoral por EBV. Os autores recomendam que profilaxia seja restrita a esses pacientes com risco mais elevado (34).

Casos com envolvimento do SNC são variavelmente tratados com combinações de radioterapia para

o SNC e quimioterapia intratecal. A quimioterapia intratecal é administrada inicialmente em uma frequência maior, até que o liquor torne-se negativo para células malignas, passando-se, posteriormente, para um regime profilático por períodos variáveis.

As opções de tratamento para LNH-HIV recidivado ou refratário são extremamente limitadas, e muitos médicos recomendariam apenas cuidados de suporte nessas circunstâncias. Um dos melhores resultados relatados é com o uso de ESHAP, que alcançou 62% de respostas e sobrevida de cerca de 6 meses após a recidiva, mas às custas de toxicidade hematológica significativa (52). Mitoguazona, em monoterapia, a pacientes que falharam a um ou mais esquemas prévios produziu 23% de respostas e sobrevidas medianas de 2,6, 21,5 e 5,6 meses para o grupo como um todo, para os pacientes que alcançaram RCC e para os pacientes com resposta parcial, respectivamente (52).

Pela possibilidade de um melhor controle da SIDA subjacente com anti-retrovirais, novas opções, como rituximab (anti-CD20) e quimioterapia em doses altas seguida de transplante de medula óssea (TMO) autólogo, vêm sendo estudadas (53). Recentemente, rituximab foi adicionado à CDE infusional, produzindo 86% de RCC e sobrevida em 2 anos de 80%, com toxicidade hematológica considerável, mas sem aumento no risco de infecções (54). Um grupo de nove pacientes com LNH-HIV de alto grau e com alto risco de acordo com o IPI foi transplantado na primeira remissão. Sete de nove pacientes permanecem em remissão após um seguimento mediano de 19 meses. Os níveis de CD4 foram restaurados aos valores prévios ao TMO nos pacientes aderentes ao HAART, e a taxa de complicações infecciosas ou relacionadas ao condicionamento foi equivalente à de HIV negativos (55).

Conclui-se que a melhor opção de tratamento para LNH-HIV ainda é controversa, especialmente pela dificuldade em comparar resultados de pacientes tratados em momentos diferentes da epidemia do HIV. Serão necessários estudos randomizados que comparem os esquemas infusionais aos regimes em *bolus*, para garantir que as vantagens em termos de resposta e sobrevida devam-se verdadeiramente às diferenças nos esquemas de quimioterapia, e não ao impacto favorável do HAART na evolução de pacientes com SIDA.

No Serviço de Oncologia do HCPA, as seguintes recomendações foram definidas em reunião clínica:

- EPOCH modificado (31) é o regime escolhido rotineiramente; alternativamente, regimes de quimioterapia em dose reduzida podem ser preferidos em pacientes com contagem de CD4 baixa ou com

múltiplas infecções oportunistas prévias e "performance status" comprometido.

- Os anti-retrovirais devem ser mantidos se já em uso ou iniciados, e não são suspensos durante a quimioterapia. Preferencialmente, deve-se evitar o uso de azT pelo potencial mielossupressivo, e vigilância estrita deve ser realizada sobre aderência e intolerância ao tratamento. É importante lembrar que a queda de CD4 induzida pela quimioterapia pode dificultar a avaliação da resposta ao HAART.
- Punção lombar faz parte do estadiamento, e recomenda-se quimioterapia intratecal profilática rotineira a todos os pacientes com LNH-HIV.
- Como para todos os LNH, o diagnóstico histológico preciso, de acordo com as classificações mais recentes (REAL/WHO), deve ser buscado.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem ao Dr. Cláudio Garcia Brunstein, médico do Serviço de Oncologia do HCPA, pela revisão do texto e colaboração com sugestões e críticas valiosas.

Nota complementar

"A capacidade e a necessidade de se estabelecer um índice de prognóstico específico para os pacientes com linfoma não-Hodgkin associado ao HIV foram prospectivamente estudadas em uma coorte de 111 pacientes tratados após 1996, na chamada era da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART).

Numa época onde o uso de HAART deve ser recomendado, o estudo também comprova a melhora do prognóstico de pacientes com o uso rotineiro de HAART.

Os parâmetros usados para a composição do IPI dos pacientes com LDGC sem HIV (confirmados como tendo capacidade discriminatória na coorte atual), em conjunto com o número de linfócitos CD4-positivos (mais ou menos que 100 células x 10⁶/L), geram uma capacidade discriminatória de quatro estratos de pacientes com prognóstico diferenciado (sobrevida em um ano de 82%, 47%, 20% e 15%). Esse reconhecimento clínico e laboratorial de simples obtenção permite oferecer oportunidades de tratamentos diferenciados para pacientes com grande heterogeneidade no comportamento." (Bower M, Gazzard B, Mandalia S 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.)

REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde, Coordenação Nacional de DST e AIDS. A epidemia da AIDS no Brasil: situação e tendências. Brasília: Ministério da Saúde; 1997.
2. Ziegler JL, Beckstead JA, Volberding P, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984;311(9):565-70.
3. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998;351:1833-9.
4. Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1992;80(1):8-20.
5. 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(5):1492-9.
6. Pluda JM, Venzon DJ, Tosato G, et al. Parameters affecting the development of non-Hodgkin's lymphoma in patients with severe human immunodeficiency virus infection receiving antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 1993;11:1099-107.
7. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000;356:291-6.
8. Matthews GV, Bower M, Mandalia S, et al. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2000;96(8):2730-4.
9. Ledergerber B, Telenti A, Egger M. Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy: prospective cohort study. *BMJ* 1999;319:23-4.
10. Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 2000;96(13):4084-90.
11. Grulich AE, Li Y, McDonald AM, et al. Decreasing rates of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in the era of potent combination anti-retroviral therapy. *AIDS* 2001;15(5):629-33.
12. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001;98(8):2339-44.
13. Bower M. The management of lymphoma in the immunosuppressed patient. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002;15(3):517-32.
14. Gaidano G, Carbone A, Dalla-Favera R. Pathogenesis of AIDS-related lymphomas. *AJP* 1998;152(3):623-30.
15. Przybylski GK, Goldman J, Ng VL, et al. Evidence for early B-cell activation preceding the development of Epstein-Barr-negative Acquired Immunodeficiency Syndrome-related Lymphoma. *Blood* 1996;88(12):4620-9.
16. Riboldi P, Gaidano G, Schettino EW, et al. Two acquired immunodeficiency syndrome-associated Burkitt's lymphomas produce specific anti-IgM cold agglutinins using somatically mutated Vh4-21 segments. *Blood* 1994;83(10):2952-61.
17. Yaweltz S, Cumberland WG, van der Meyden M, et al. Elevated serum levels of soluble CD23 (sCD23) precede the appearance of acquired immunodeficiency syndrome-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1995;85(7):1843-9.
18. Levine AM, Tulpule A, Espina B, et al. Low dose methotrexate, bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, and dexamethasone with zalcitabine in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Cancer* 1996;78(3):517-26.
19. Jones KD, Aoki Y, Chang Y, et al. Involvement of interleukin-10 (IL-10) and viral IL-6 in the spontaneous growth of Kaposi's sarcoma herpes virus-associated infected primary effusion lymphoma cells. *Blood* 1999;94(8):2871-9.
20. Cesarman K, Chang Y, Moore PS, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpes virus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995;332:1186-91.
21. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996;88(2):645-56.
22. Ometto L, Menin C, Masiero S, et al. Molecular profile of Epstein-Barr virus in Human immunodeficiency virus type 1-related lymphadenopathies and lymphomas. *Blood* 1997;90(1):313-22.
23. van Baarle D, Hovenkamp E, Callan MFC, et al. Dysfunctional Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8+ T lymphocytes and increased EBV load in HIV-1 infected individuals progressing to AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2001;98(1):146-55.
24. Birx DL, Redfield RR, Tosato G. Defective regulation of Epstein-Barr virus infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or

- AIDS-related disorders. *N Engl J Med* 1986;314(14):874-9.
25. Carbone A, Tirelli U, Gloghini A, et al. Human immunodeficiency virus-associated systemic lymphomas may be subdivided into two main groups according to Epstein-Barr viral latent gene expression. *J Clin Oncol* 1993;11(9):1674-81.
 26. Gaidano G, Gloghini A, Gattel V, et al. Association of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus-positive primary effusion lymphoma with expression of the CD 138/syndecan-1 antigen. *Blood* 1997;90(12):4894-900.
 27. Larocca LM, Capello D, Rinelli A, et al. The molecular and phenotypic profile of Primary central nervous system lymphoma identifies distinct categories of the disease and is consistent with histogenetic derivation from germinal center-related B cells. *Blood* 1998;92(3):1011-9.
 28. Shibata D, Weiss LM, Hernandez AM, et al. Epstein-Barr virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in patients infected with the immunodeficiency virus. *Blood* 1993;81:2102-9.
 29. Tirelli U, Franceschi S, Carbone A. Malignant tumors in patients with HIV infection. *BMJ* 1994;308:1148-53.
 30. Carbone A, Gaidano G, Gloghini A, et al. Differential expression of BCL-6, CD138/Syndecan-1, and Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 identifies distinct histogenetic subsets of acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1998;91(3):747-55.
 31. Little RF, Gutierrez M, Jaffe ES, et al. HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *JAMA* 2001;285:1880-5.
 32. Jones D, Ballestas ME, Kaye KM, et al. Primary-effusion lymphoma and Kaposi's sarcoma in a cardiac-transplant recipient. *N Engl J Med* 1998;339(7):444-9.
 33. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997;89(4):1413-20.
 34. Cingolani A, Gastaldi R, Fassone L, et al. Epstein-Barr virus infection is predictive of CNS involvement in systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2000;18(19):3325-30.
 35. Seneviratne L, Espina BM, Nathwani BN, et al. Clinical, immunologic, and pathologic correlates of bone marrow involvement in 291 patients with acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 2001;98(8):2358-63.
 36. Whooley BP, Bernik S, Sarkis AY, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: increasingly AIDS-related. *Am Surg* 1998;64:137-43.
 37. Gisselbrecht C, Oksenhendler E, Tirelli U, et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma treatment with intensive combination chemotherapy. *Am J Med* 1993;95:188-96.
 38. Levine AM, Wernz JC, Kaplan L, et al. Low-dose chemotherapy with central nervous system prophylaxis and zidovudine maintenance in AIDS-related lymphoma. *JAMA* 1991;266(1):84-8.
 39. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94.
 40. 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(11):3601-6.
 41. Vaccher E, Tirelli U, Spina M, et al. Age and serum lactate dehydrogenase level are independent prognostic factors in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphomas a single-institute study of 96 patients. *J Clin Oncol* 1996;14:2217-23.
 42. Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma. Prognostic factors predictive of survival. *Cancer* 1991;68:2466-72.
 43. Gill PS, Levine AM, Krailo M, et al. AIDS-related malignant lymphoma: results of prospective treatment trials. *J Clin Oncol* 1987;5(9):1322-8.
 44. Tirelli U. Dose adjusted treatment in AIDS-related lymphoma [abstract]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23(3):A12.
 45. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997;336(23):1641-8.
 46. Wilson WH, Sparano J. Chemotherapy for AIDS-related lymphomas [letter]. *N Engl J Med* 1997;337:1172-4.
 47. Kwak LW, Halpern J, Olshen RA, Horning SJ. Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma: results of a tree-structured survival analysis. *J Clin Oncol* 1990;8(6):963-77.
 48. Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, et al. Pilot trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide plus didanosine and filgrastim in patients with human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14(11):3026-35.
 49. Sparano JA, Lee S, Henry DH, et al. Infusional cyclophosphamide, doxorubicin & etoposide in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: a review of the Einstein, Aviano and ECOG experience in 182

- patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23(3):A11.
50. Little RE, Pittaluga S, Grant N, 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.
 51. Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15(12):1483-91.
 52. Levine AM, Espina BM, Yuzon MN, et al. Treatment of relapsed/refractory AIDS-related lymphomas (AIDS-NHL) with high dose cytarbine (Ara-C)/Cisplatin combination regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23(3):A24.
 53. Levine AM, Tulpule A, Tessiman D, et al. Mitoguazone therapy in patients with refractory or relapsed AIDS-related lymphoma: results from a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1094-103.
 54. Tirelli U, Spina M, Jaeger U. 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.
 55. Krishnan A, Molina A, Zaia J. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma. *Blood* 2001;98(13):3857-9.