

# Efeito da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) no prognóstico de câncer em mulheres com câncer do colo do útero atendidas no Instituto Nacional de Câncer (INCA)

Mariana Pinto Ferreira<sup>1</sup> (ME), Anna Coghil<sup>2</sup>, Claudia Chaves Bessa<sup>1</sup>, Luis Claudio Thuler<sup>1</sup>, Ruth M. Pfeiffer<sup>2</sup>, Eric A. Engels<sup>2</sup>, Anke Bergman<sup>1</sup>, Marcelo Alves Soares<sup>1</sup>, Esmeralda A. Soares<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>2</sup>National Cancer Institute, Bethesda, EUA

## INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) aumenta significativamente o risco de desenvolver alguns tipos de câncer. Em pessoas HIV+, o câncer se apresenta em idade mais jovem e na maioria dos casos em estágios avançados no momento do diagnóstico, além de pior prognóstico se comparado a pacientes HIV-negativo com câncer, independente do tipo de câncer (TIRELLI, *et al.*, 2000). Os cânceres mais frequentes nessa população são os chamados cânceres definidores de Aids, como sarcoma de Kaposi, o linfoma não-Hodgkin e o câncer cervical. Com a introdução da HAART em 1996, houve um aumento significativo da expectativa de vida de pessoas vivendo com HIV. Estes indivíduos, que antes morriam relativamente jovens, agora estão envelhecendo e com isso o risco de desenvolverem doenças decorrentes do processo de envelhecimento tem se tornado cada vez mais evidente nessa população (PALELLA, *et al.*, 2006). O câncer de colo de útero (CCU) é uma importante causa de morbidade e mortalidade em mulheres HIV+. Dado que pessoas HIV+ estão vivendo mais, muitas mulheres HIV+ diagnosticadas com CCU não morrerão de Aids, e por isso é importante compreender o impacto do HIV no prognóstico de câncer em pacientes que receberam tratamento para o mesmo. Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi o de avaliar a influência da infecção pelo HIV no prognóstico de mulheres com câncer de colo de útero matriculadas e tratadas no INCA no período de 2001-2013.

## METODOLOGIA

Foi realizado primeiramente um estudo descritivo da população de mulheres com CCU matriculadas no INCA, utilizando a base de dados clínicos do INCA. Depois de identificadas as pacientes HIV+, as mesmas foram pareadas a partir da população de pacientes testadas para HIV no INCA. Para cada mulher HIV+ foram selecionados até 4 mulheres com CCU HIV- (1:4). O grupo de comparação foi pareado de acordo com o tipo histológico do tumor, o estadiamento clínico, o tratamento realizado, o ano da matrícula e a idade. Foram excluídas as pacientes menores de 18 anos ou com mais de um tumor primário ou ainda sem teste para HIV. Para a população caso-controle foram coletados dados sócio-demográficos, clínicos e de tratamento de câncer no prontuário físico. Os dados sobre a infecção do HIV tais como CD4 e carga viral ausentes no prontuário foram fornecidos pelo Sistema de controle de exames laboratoriais (SISCEL) da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e de carga viral do HIV. Foi realizado o teste Qui-quadrado para comparação dos grupos, Kaplan-Meier para as análises de sobrevida e o modelo de regressão de Cox para as análises de risco.

## RESULTADOS

Nossos resultados mostraram que entre 2001 e 2013 foram matriculadas na instituição 8.744 mulheres com CCU; destas, 5.475 foram testadas para o HIV e 91 eram HIV-positivas.

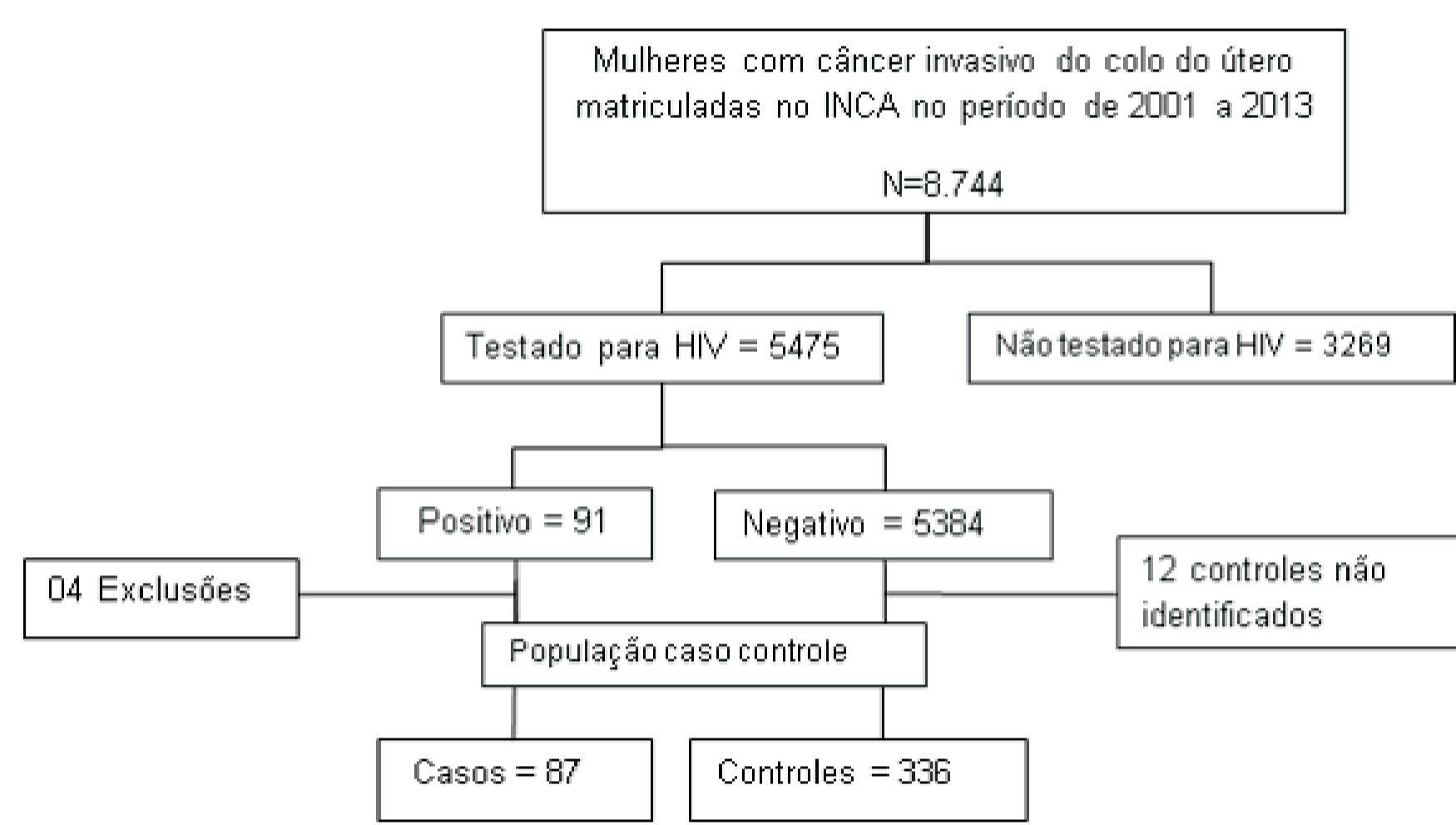


Figura 1. Fluxograma de identificação da população

Tabela 1. Características da população de pacientes HIV+, HIV- e pacientes não testadas para HIV

Características	HIV não testado N (%)	HIV- N (%)	HIV+ N (%)
<b>Total</b>	3.269 (100)	5.384 (100)	91 (100)
<b>Idade Médiana na matrícula (min-max)</b>	53 (20-101)	48(18-94)	41 (23-75)
<b>Ano da matrícula</b>			
2001-2005	1.306 (39,9)	2.166 (40,2)	35 (38,4)
2006-2009	999 (30,6)	1.699 (31,6)	31 (43,1)
2010-2013	964 (29,5)	1.519 (28,2)	25 (27,5)
<b>Estado Civil</b>			
Solteiro	1.095 (33,5)	1.988(36,9)	55(60,0)
Casado/companheiro	1.143 (35)	2.024(37,5)	19(21,2)
Divorciado/viúvo	1.015 (31)	1.347(25,1)	17(18,8)
Sem informação	16 (0,5)	24(0,5)	0
<b>Raça/Cor da pele</b>			
Branca	1.648 (50,4)	2.725(50,6)	42 (46)
Não branca	1.621 (49,6)	2.657(49,4)	59(64)
Sem informação	0	1	0
<b>Escolaridade</b>			
Até primeiro grau incompleto	2.086 (63,8)	3.348(62,2)	53(58,9)
Primeiro grau completo	685 (21)	1.087(20,2)	21(23,3)
Segundo grau completo e superior	495 (15,1)	943(17,6)	16(17,8)
Sem informação	3 (0,1)		
<b>Estadiamento clínico</b>			
IA	138 (4,2)	402 (7,4)	13 (14,2)
IB	407 (12,4)	1.080(20)	15 (16,6)
IIA	76 (2,3)	102(1,9)	0
IIIB	892 (27,3)	1.435 (26,6)	15 (16,6)
IIIA	51 (1,6)	32 (0,6)	1(1,0)
IIIB	1.198 (36,6)	1.831(34)	31(34)
IVA	229 (7)	222(4,1)	7(7,7)
IIVB	103 (3,2)	175 (3,2)	6 (6,6)
Sem informação	175 (5,4)	105 (2,2)	3 (3,3)
<b>Óbito</b>			
Sim	1.585 (48,5)	2.668 (49,6)	62 (68,1)
Não	1.684 (51,5)	2.716 (50,4)	29 (31,9)
<b>Mediana de idade no óbito (min-max)</b>	57 (21-104)	52(20-95)	42(24-74)

Tabela 2. Características sócio-demográficas dos pacientes HIV- positivo e HIV- negativo com câncer de colo de útero tratadas no INCA (2001-2013) incluídas no estudo.

Características	Pacientes HIV positivo Número (%)	Pacientes HIV negativo Número (%)	Valor de p
<b>Total</b>	87 (100)	336 (100)	
<b>Idade na matrícula, Ano*</b>			
<35	22 (25,3)	74 (22,0)	0,71
35-49	53 (60,9)	206 (61,3)	
50+	12 (13,8)	56 (17,7)	
<b>Ano da matrícula*</b>			
2001-2005	32 (36,8)	124 (36,9)	0,51
2006-2009	31 (35,6)	101 (30,1)	
2010-2013	24 (27,6)	111 (33,0)	
<b>Raça/Cor da pele</b>			
Branca	38 (43,7)	169 (50,3)	0,25
Não branca	49 (56,3)	165 (49,1)	
<b>Escolaridade</b>			
Até primeiro grau incompleto	48 (55,2)	165 (49,4)	0,58
Primeiro grau completo	25 (28,7)	102 (30,5)	
Segundo grau completo e superior	14 (16,1)	67 (20,1)	
<b>Status civil</b>			
Casado/com companheiro	20 (23,0)	142 (42,6)	0,003*
Divorciado/viúvo	16 (18,4)	54 (16,1)	
Solteiro	51 (58,6)	137 (41,1)	
Sem informação	0 (0)	3 (0)	
<b>Uso de tabaco</b>			
Tabagista /ex-tabagista	39 (44,8)	137 (40,8)	0,25
Não	41 (47,1)	192 (57,1)	
Sem informação	7 (8,1)	7 (2,1)	
<b>Uso de álcool</b>			
Etílica/ex-etílica	24 (27,6)	84 (25,0)	0,41
Não	54 (62,4)	237 (70,8)	
Sem informação	9 (10,3)	15 (4,5)	
<b>IMC kg/m<sup>2</sup></b>			
<25,0	33 (37,9)	110 (32,7)	0,002
25,0-29,9	5 (5,7)	58 (17,3)	
30,0	2 (2,3)	43 (12,8)	
Sem informação	47 (54,0)	125 (37,2)	
<b>Contagem hemoglobina próximo ao tratamento</b>			
Sim	82 (94)	303 (91)	
Não	5 (6)	33 (9)	
<b>Escala de Charlson</b>			
Ausência (0)	55 (63,2)	275 (82,5)	<0,001
Leve (1-2)	13 (15)	52 (15,4)	
Moderado (3-4)	1 (1,1)	6 (1,8)	
Severo (>5)	17 (19,5)	0 (0)	
Sem informação	1 (1,1)	3 (0,9)	

\* As ausências de informação não foram incluídas nos cálculos das porcentagens ou nos valores de p e teste Q-quadrado. # variável de pareamento

As associações com significância estatística nessa análise estão destacadas em vermelho.

Tabela 3. Análise univariada das características dos pacientes com a sobrevida global e específica de câncer

Características	Óbito N	Sobrevida global HR (95% CI)	Óbito por câncer N	Sobrevida específica de câncer HR (95% CI)
<b>Status HIV</b>				
HIV positivo	56	1,38 (1,02-1,87)	46	1,31 (0,94-1,82)
HIV negativo	171	1,00 Referência	159	1,00 Referência
<b>Idade na matrícula, ano</b>				
<35	54	1,00 Referência	47	1,00 Referência
35-49	142	0,97 (0,71-1,33)	132	0,98 (0,70-1,37)
50+	31	0,71 (0,45-1,07)	26	0,67 (0,42-1,09)
<b>Ano da matrícula</b>				
2001-2005	71	0,74 (0,53-1,03)	61	0,71 (0,50-1,01)
2006-2009	87	1,05 (0,90-1,20)	79	1,26 (0,90-1,74)
2010-2013	69	1,00 Referência	65	1,00 Referência
<b>Raça/Cor da pele</b>				
Branca	109	1,00 Referência	101	1,00 Referência
Não branca	117	1,02 (0,80-1,34)	103	0,99 (0,75-1,30)
<b>Estadiamento clínico</b>				
Estadiamento IA-IB1	6	0,08 (0,04-0,20)	1	0,02 (0,00-0,12)
Estadiamento IB2-II	42	1,00 Referência	36	1,00 Referência
Estadiamento III	134	2,75 (1,94-3,89)	123	2,91 (2,00-4,22)
Estadiamento IV	45	5,01 (3,27-7,68)	45	5,46 (3,50-8,52)
<b>Tipo histológico</b>				
CEC	221	4,13 (1,84-9,31)	200	4,48 (1,85-10,9)
Adenocarcinoma	6	1,00 Referência	5	1,00 Referência
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>				
<25,0	85	1,00 Referência	78	1,00 Referência
25,0-29,9	27	0,57 (0,37-0,88)	24	0,55 (0,35-0,86)
30+	13	0,37 (0,21-0,67)	13	0,39 (0,22-0,71)
<b>Sem informação</b>	102	0,98 (0,73-1,30)	90	0,96 (0,71-1,30)
<b>Escolaridade</b>				
Até primeiro grau incompleto	128	1,00 Referência	118	1,00 Referência
Primeiro grau completo	61	0,72 (0,53-0,97)	55	0,71 (0,50-0,96)
Segundo grau completo e superior	37	0,65 (0,45-0,94)	31	0,61 (0,41-0,91)
<b>Estado civil</b>				
Casado/companheiro	77	0,77 (0,58-1,04)	70	0,76 (0,56-1,03)
Divorciado/viúvo	40	1,00 Referência	36	0,99 (0,68-1,45)
Solteiro	110	1,00 Referência	99	1,00 Referência
<b>Uso de tabaco</b>				
Tabagista/ex-tabagista	106	1,46 (1,12-1,91)	99	1,51 (1,13-1,96)
Não	114	1,00 Referência	101	1,00 Referência
<b>Uso de bebida alcoólica</b>				
Etílica/ex-etílica	55	0,83 (0,61-1,12)	47	0,77 (0,56-1,08)
Não	160	1,00 Referência	148	1,00 Referência
<b>Contagem de CD4*</b>				
Disponível	23	0,51 (0,30-0,86)	20	0,51 (0,29-0,92)
Não disponível	33	1,00 Referência	27	1,00 Referência

\* Pacientes HIV+, as associações com significância estatística nessa análise estão destacadas em vermelho

Encontramos uma tendência (p=0,056) na associação da infecção pelo HIV com a sobrevida global; 35% e 49% das mulheres HIV+ e HIV-, respectivamente, estavam vivas em 5 anos. No entanto, quando ajustamos pelo estágio clínico, a chances de morrer associadas ao HIV perderam significância (HR 1,29, 95% CI 0,95-1,75). Entretanto, observamos uma forte associação (p<0,001) da infecção pelo HIV com o risco de recidiva após o tratamento completo para o câncer (HR 3,60, IC de 95% 1,86-6,98), e essa associação se manteve mesmo após o ajuste por estágio clínico do tumor. As pacientes HIV+ tiveram uma sobrevida livre de doença menor se comparadas às HIV-, de 47% e 88%, respectivamente.

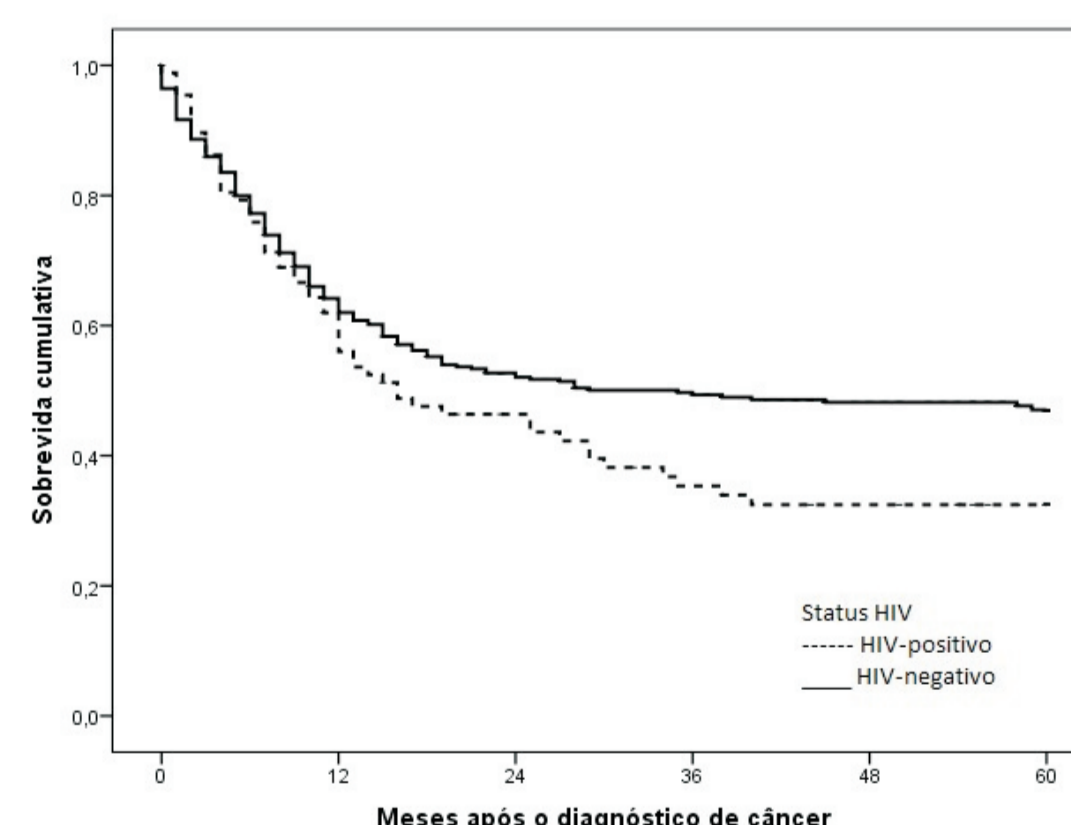


Figura 3. Análise de Kaplan-Meier da sobrevida global entre as pacientes HIV-positivas e HIV-negativas.

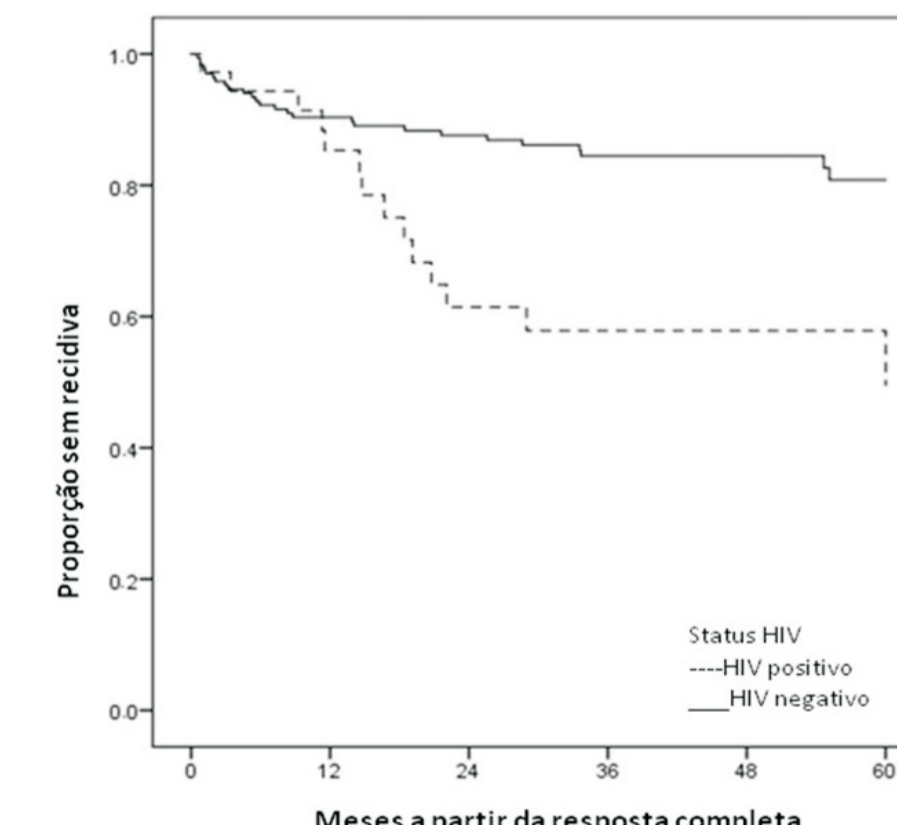


Figura 4. Análise de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença entre as pacientes HIV-positivas e HIV-negativas com resposta inicial completa para a terapia de câncer.

## CONCLUSÃO

A infecção pelo HIV não mostrou associação com a resposta ao tratamento de câncer, porém mostrou associação com a recidiva de doença após o tratamento de câncer. Pacientes HIV+ mostraram pior controle do câncer após a resposta completa ao tratamento em relação às pacientes HIV-.

Suporte financeiro: CAPES, FAPERJ, CNPQ e NCI

Projeto Gráfico: Serviço de Edição e Informação Técnico-Científica / INCA