



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

Cánceres no definitorios de SIDA en VIH: un estudio de casos y controles en población mexicana

TESIS O TESINA
Que para optar por el grado de
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:
Andrés Córdoba Sánchez

TUTOR
Claudia Haydeé Arce Salinas

Ciudad De México, México, Julio de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice general

| | |
|---|-----------|
| 1. Introducción..... | 3 |
| 2. Planteamiento del problema..... | 4 |
| 3. Pregunta de investigación..... | 5 |
| 4. Contribución del proyecto al avance científico..... | 6 |
| 5. Objetivos..... | 7 |
| 5.1 Objetivo principal..... | 7 |
| 5.2 Objetivos secundarios..... | 7 |
| 6. Hipótesis..... | 8 |
| 6.1 Hipótesis alternativa..... | 8 |
| 6.2 Hipótesis nula..... | 8 |
| 7. Tamaño de la muestra..... | 9 |
| 8. Diseño del estudio..... | 10 |
| 9. Resultados..... | 11 |
| 10. Conclusión..... | 14 |
| 11. Bibliografía..... | 15 |

1. Introducción

El cáncer es la principal causa de muerte entre los individuos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que reciben tratamiento con terapia antiretroviral (TARV). Algunas neoplasias, como el cáncer pulmonar y el cáncer de canal anal, se suelen producir a una edad más temprana en esta población y pueden tener una presentación más agresiva en dichos pacientes comparados con su contraparte de la población general. Históricamente, los cánceres considerados entidades definitorias de síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) son sarcoma de Kaposi (SK), linfoma no Hodgkin (LNH) y el cáncer de cérvix invasor, los cuales son una gran proporción de la morbilidad y la mortalidad en individuos infectados por el VIH. Con el uso de TARV, la incidencia de estos tumores ha disminuido considerablemente, sin embargo, ha habido un aumento en la presentación de cánceres no definitorios de SIDA (CNDS) en infectados con el VIH de 1,6/ 1.000 personas/año entre 1.999 y 2.000 hasta 2,1 entre 2.009-2.011. Esta mayor incidencia se ha observado aún después del uso prolongado de TARV, lo que ha llevado a asumir que el estado inmunológico no está estrechamente relacionado con estos CNDS. Existen por lo tanto, otros factores tradicionalmente implicados, como el tabaquismo y las coinfecciones crónicas con patógenos potencialmente oncogénicos (*Helicobacter pylori*, virus de la hepatitis B [VHB], virus de la hepatitis C [VHC], virus de Epstein-Barr [VEB] y virus del papiloma humano [VPH]). Para nuestro conocimiento actual, en la actualidad no contamos con suficientes investigaciones acerca de este tipo de neoplasias asociadas al VIH, esta es aún más cierto en nuestro medio latinoamericano.

2. Planteamiento del problema

Con la introducción de TARV, la esperanza de vida de los pacientes infectados con VIH casi se acercó a la de la población general. La incidencia de cáncer definitorio de SIDA en población con VIH como el sarcoma de Kaposi (SK), cáncer de cérvix y el linfoma no Hodgkin (LNH) disminuyó, mientras que se ha documentado un aumento en presencia de cánceres que no definen al SIDA (CNAS). La infección por VIH es un factor de riesgo para numerosos cánceres, a pesar de ello la asociación entre la infección por VIH y cánceres frecuentes en población general como mama, pulmón, colon entre otros no se ha investigado a fondo, se podría especular que los desenlaces en esta población son peores.

En el Instituto Nacional de Cancerología INCan, un centro de referencia oncológico en México, se ha descrito una prevalencia de CNAS del 12.6% (134/1,126 pacientes) en individuos infectados con VIH, estos hallazgos hacen pensar que pueden existir otros desenlaces que tiene lugar en etapas mas tempranas de la infección como por ejemplo entidades definatorias de SIDA, morbilidad o mortalidad cardiovascular que darían lugar antes que se desarrollara una entidad CNAS como es el caso de cáncer de cérvix que usualmente son bastante agresivos en esta población.

Identificar los CNAS en individuos infectados con VIH y compararlos con los mismos tumores de similares características en la población sin VIH, excluyendo pacientes con tumores hematológicos, nos permitirá tener una imagen del impacto real de estas neoplasias, evitando abordajes nihilistas que podría llevar al equipo médico a disminuir esfuerzo diagnóstico y/o terapéutico; situación que es cada día más relevante desde el punto de vista de incremento en la frecuencias de este tipo de patología y las altas supervivencias que pueden llegar a alcanzar estos pacientes.

3. Pregunta de investigación

¿Qué diferencias clínicas existen entre los pacientes infectados con VIH/SIDA y los pacientes seronegativos que presentan neoplasias sólidas no definitorias de SIDA?

4. Contribución del proyecto al avance científico

Este estudio permitirá establecer recomendaciones específicas para la detección de CNAS en los pacientes con VIH, ya que al momento actual no existen conductas definitivas para este grupo particular de pacientes. La mayoría de las sociedades orientan la detección del cáncer en la población general, sin tener recomendaciones diferentes para los pacientes infectados por el VIH. Con este proyecto se plantea realizar un seguimiento a largo plazo, lo cual puede brindar posibles herramientas que permitan desarrollar estudios prospectivos y mejorar la toma de decisiones en la población con VIH, basados en mejorar diagnóstico oportuno e instaurar medidas terapéuticas acordes.

5. Objetivos

5.1. Objetivo principal:

- Caracterizar los aspectos epidemiológicos relacionados con la presencia de CNDS, características clínicas y factores de riesgo en nuestra población de VIH/SIDA comparando contra los controles seronegativos para VIH.

5.2. Objetivos secundarios:

- Determinar la supervivencia de los pacientes con VIH en la era TARV
- Demostrar que el aumento en la supervivencia se asocia a menor presencia de enfermedades definatorias de SIDA y más CNDS
- Describir el efecto de los factores de riesgo tradicionales sobre los pacientes con VIH/SIDA para el desarrollo de CNDS
- Formular hipótesis que nos permitan diseñar estudios prospectivos para optimizar el escrutinio de este grupo de pacientes

6. Hipótesis

- 6.1. **Hipótesis alternativa:** Los CNAS en la población con VIH se diagnostican en edades más tempranas, en estadios más avanzados, reciben menor tratamiento y tienen un peor pronóstico en comparación con pacientes VIH-negativos.
- 6.2. **Hipótesis nula:** Los CNAS en la población con VIH se diagnostican en edades y estadios similares, y por ende reciben similares tratamientos y tienen un pronóstico parecido en comparación con pacientes VIH negativos.

7. Tamaño de la muestra

Basados en el número de casos =87 (VIH+CNDS) y para relacionar con un número de controles 1:1 la población sería en universo de 174, en la fórmula siguiente fórmula corresponde a **120**

$$\text{Tamaño de Muestra} = Z^2 * (p) * (1-p) / c^2$$

Donde:

Z = Nivel de confianza 95%

p = 0.5

c = Margen de error 0.04 = ± 4

Heterogeneidad 50%

8. Diseño del estudio

Se realizará un estudio de casos y controles, retrospectivo, utilizando información de una base de datos electrónica entre enero de 1990 y diciembre de 2016. Después de revisar los expedientes, se incluyeron 87 pacientes adultos mexicanos con infección por VIH y CNAS tratados en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan). Se realizó seguimiento para todos los pacientes por médicos infectólogos y oncólogos expertos en este tipo de patologías.

Se revisaron datos clínicos, radiológicos, quirúrgicos y patológicos en el expediente electrónico, con diagnóstico histológico realizado entre 6 meses antes del diagnóstico de VIH o después. Se excluyeron a los siguientes pacientes: I) tumores benignos, (II) aquellos cuya información clínica no estaba completa, (III) pacientes con una sola visita al hospital, (IV) pacientes con diagnóstico de cáncer realizado >6 meses previo a CNAS, (V) cáncer hematológico, (VI) cáncer definitorio de VIH/SIDA. Finalmente, se incluyeron 87 pacientes con VIH y CNAS (casos), y 87 pacientes del grupo control con similares variables sociodemográficas y clínicas para una relación de 1:1.

Debido a que este fue un estudio de cohorte retrospectivo que se realizó sin procedimientos invasivos, y la información del paciente fue anonimizada e inidentificada antes del análisis, se eliminó el requisito de consentimiento del paciente.

Se registraron las siguientes variables sociodemográficas y clínicas: edad, género, antecedentes de consumo de tabaco o alcohol, probable ruta de la infección por VIH, recuento de linfocitos TCD4+ y carga viral al diagnóstico de VIH y al diagnóstico de CNAS, estatus de coinfección con VHB o VHC, TARV actual y previa, número de esquemas de TARV, estado del tumor en la última visita (progresión o recurrencia, estable, respuesta completa o parcial) y desenlaces finales como vivo; muerte relacionada con el VIH; muerte relacionada con el cáncer, y muerte por cualquier causa.

9. Resultados

Nuestra búsqueda arrojó 82 casos, con 74 controles lo anterior en relación a 1:1 excepto en caso de cáncer anal que se relacionó 2 casos por un control, debido a la baja proporción en la institución de controles (sin VIH) con similares características clínicas e histopatológicas.

El cáncer anal representó la mayor proporción de la muestra (19.2%) con 16 casos, se presentaron diversas neoplasias en los pacientes con VIH

Distribución de las neoplasias

| Tipo de neoplasia | Número de casos | Porcentaje |
|----------------------|-----------------|------------|
| Canal anal | 16 | 19.2 |
| Testículo | 11 | 13.2 |
| Vulvo-vaginal | 10 | 12 |
| Mama | 8 | 9.6 |
| Piel no melanona | 7 | 8.4 |
| Cabeza y cuello | 6 | 7.2 |
| Sarcoma (no Kaposi) | 5 | 6 |
| Tiroides | 4 | 4.8 |
| Colon/recto | 3 | 3.6 |
| Pulmón | 2 | 2.4 |
| Melanoma | 2 | 2.4 |
| Próstata | 2 | 2.4 |
| Ovario | 1 | 1.2 |
| Vejiga | 1 | 1.2 |
| Primario desconocido | 1 | 1.2 |
| Pene | 1 | 1.2 |
| Ámpula de Vater | 1 | 1.2 |
| Conjuntiva | 1 | 1.2 |
| Gástrico | 1 | 1.2 |
| TOTAL | 83 | 100 |

En cuanto a las demás características basales, en los casos la mediana de edad fue de 43 años, 70% fueron hombres, tabaquismo reportado en el 82%, mientras el consumo de alcohol fue del 51%, la mayoría (73%) de los pacientes ya recibían terapia antiretroviral al momento del diagnóstico, la mayor proporción de pacientes se diagnosticaron en etapa clínica III y también de resaltar un 8% de cáncer insitu, el tiempo de latencia entre en diagnóstico de VIH y cáncer fue de 7.2 años, la mediana en el conteo de CD4 basal fue de 236/mm³, y carga viral 136 copias, el

principal posible modo de transmisión fue por relaciones sexuales heterosexuales (71%)

Características basales

| | Casos | Controles |
|--------------------------|---------------------|-----------|
| Edad (mediana) | 42.7 años | 45.0 años |
| Masculino | 70% | 70% |
| IMC | 23.5 | 26.3 |
| Tabaquismo | 82% | 55% |
| Consumo de alcohol | 51% | 39% |
| TARV al diagnóstico | 73% | - |
| Etapa clínica I | 22% | 22% |
| Etapa clínica II | 18.3% | 18.3% |
| Etapa clínica III | 23.2% | 23.2% |
| Etapa clínica IV | 18.3% | 18.3% |
| Latencia | 7.2 años | - |
| CD4 basal | 236/mm ³ | - |
| Carga viral basal | 136 copias | - |
| Transmisión heterosexual | 71% | - |

Desenlaces

Los pacientes con VIH reciben menor intensidad de tratamiento con cirugía que los controles

| Tratamientos recibidos | Casos | Controles |
|------------------------------|-------|-----------|
| Cirugía | 25.6% | 31.1% |
| Quimioterapia | 4.9% | 1.4% |
| Radioterapia | 9.8% | 4.1% |
| Cirugía y quimioterapia | 17.1% | 16.2% |
| Cirugía y radioterapia | 11% | 5.4% |
| Quimioterapia y radioterapia | 12.2% | 14.9% |

| | | |
|--|------|------|
| Cirugía +quimioterapia+radioterapia | 4.9% | 2.7% |
| Hormonoterapia | 1.2% | 1.4% |
| Yodo radioactivo | 1.2% | 2.7% |
| Cirugía + yodo radioactivo | 1.2% | 2.7% |

En cuanto a la respuesta al comparar los casos con los controles las tasas de beneficio clínico no tuvieron variación significativa

| | Casos | Controles |
|--------------------------------|-------|-----------|
| Respuesta completa /parcial | 54.9% | 60.9% |
| Enfermedad estable | 1.2% | 1.4% |
| Progresión | 20.7% | 16.2% |
| Muerte | 15.9% | 12.2% |

10. Conclusión

Los pacientes con VIH y cáncer no defintorios de SIDA reciben menor intensidad de tratamiento y a pesar de eso sus desenlaces son similares en cuanto a beneficio clínico por lo tanto la presencia de VIH no debe ser una condición para desescalar tratamiento, desescalar dosis, ni intentar tratamientos curativos

11. Bibliografía

1. Shrestha S, Johnson DC, Porter DC, Reid E, Palchinsky J, Napravnik S, et al. Short communication. Lack of occult HIV infection among Non-AIDS Defining Cancer patients in three academic oncology clinics in the United States. *AIDS Res Human Retrovirus*. 2013;29:887–91.
2. Shiels MS, Cole SR, Wegner S, et al. Effect of HAART on incident cancer and noncancer AIDS events among male HIV seroconverters. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48(4):485–490.
3. P. Cornejo-Juarez, D. Cavildo-Jeronimo, P. Volkow-Fernandez. Non-AIDS defining cancer (NADC) among HIV-infected patients at an oncology tertiary-care center in Mexico. *AIDS Res Ther* (2018) 15:16
4. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among people with AIDS in the United States. *Ann Intern Med*. 2010;153:452–60
5. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS*. 2006;20(12):1645–1654.
6. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, Chaturvedi AK, Bhatia K, Uldrick TS, Yarchoan R, Goedert JJ, Engels EA. Cancer Burden in the HIV-Infected Population in the United States *J Natl Cancer Inst*. 2011 May 4; 103(9): 753–762.
7. P. Cornejo-Juarez, D. Cavildo-Jeronimo, P. Volkow-Fernandez. Non-AIDS defining cancer (NADC) among HIV-infected patients at an oncology tertiary-care center in Mexico. *AIDS Res Ther* (2018) 15:16
8. J.-P. Spano, I. Poizot-Martin, D. Costagliola, F. Boué, O. Rosmorduc, et al. Non-AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCERVIH Working Group. *Annals of Oncology* 27: 397–408, 2016
9. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA et al. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 2551–2559
10. Hleyhel M, Cancer Risk Group of the French Hospital Database on HIV. Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort. *AIDS* 2014; 28: 2109–2118
11. Abramowitz L, Mathieu N, Roudot-Thoraval F et al. Epidermoid anal cancer prognosis comparison among HIV+ and HIV- patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 414–421
12. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR et al. Malignant progression of anal intraepithelial neoplasia. *ANZ J Surg* 2006; 76: 715–717.
13. Oehler-Jänne C1, Huguet F, Provencher S, Seifert B, Negretti L, Riener MO, Bonet M, Allal AS, Ciernik IF. HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-

- positive patients receiving highly active antiretroviral therapy *J Clin Oncol*. 2008, 20;26(15):2550-7
14. Bonnet F, Burty C, Lewden C, Costagliola D, May T, Bouteloup V, et al. (2009) Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalite 2005 Survey. *Clin Infect Dis* 48: 633–639.
 15. Marie-Anne Vandenhende, Caroline Roussillon, et al, The ANRS EN20 Mortalité 2010 study group. Cancer-Related Causes of Death among HIV-Infected Patients in France in 2010: Evolution since 2000. *PLoS One*. 2015, 17;10(6):e012950
 16. Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA. Elevated cancer-specific mortality among HIV-infected patients in the United States. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2376–2383.
 17. Guiguet M, Boue F, Cadranel J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D, et al. (2009) Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRSCO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 10: 1152–1159.
 18. Vibert E, Duclos-Vallee JC, Ghigna MR et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the impact of human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2011; 53: 475–482
 19. Di Benedetto F, Tarantino G, Ercolani G et al. Multicenter Italian experience in liver transplantation for hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *Oncologist* 2013; 18: 592–599
 20. Di Benedetto F, Tarantino G, Ercolani G, Baccarani U, Montalti R, De Ruvo N, Berretta M, Adani GL, Zanello M, Tavio M, Cautero N, Tirelli U, Pinna AD, Gerunda GE, Guaraldi G. Multicenter Italian experience in liver transplantation for hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *Oncologist* 2013; 18: 592-599
 21. Berretta M, Di Benedetto F, Dal Maso L et al. Sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in HIV-positive patients. *Anticancer Drugs* 2013; 24: 212–218.
 22. Ozenne V, Gervais A, Peytavin G et al. Suspected interaction between sorafenib and HAART in an HIV-1 infected patient: a case report. *Hepatology* 2011; 58: 161–162.
 23. Suneja G, Boyer M, Yehia B R, Shiels M S, Engels E A, Bekelman J E, Long J A. Cancer Treatment in Patients With HIV Infection and Non-AIDS-Defining Cancers: A Survey of US Oncologists. *J Oncol Pract*. 2015 May; 11(3): e380–e387.
 24. Guideline on When to Start Antiretroviral Therapy and on pre-Exposure Prophylaxis for HIV. In Data WLC. World Health Organization 2015.

