

VARIACION DE LA INCIDENCIA DE TUMORES ASOCIADOS O NO AL SIDA EN UN CENTRO AMBULATORIO, 1997-2005

MARCELO LAURIDO, ANALIA URUEÑA, CARLA VIZZOTTI, GABRIELA BUGARIN, ISABEL CASSETTI

Helios Salud, Buenos Aires

Resumen En Argentina no existe información publicada sobre la incidencia de tumores asociados (TAS) y no asociados al sida (TnoAS) en pacientes con infección por HIV. Nuestro objetivo fue establecer la incidencia de estos tumores en un centro de atención ambulatoria entre 1997 y 2005. Se reconocieron 103 tumores malignos, de los cuales 73 eran TAS y 30 TnoAS. No hubo diferencias en edad, distribución por sexo y porcentaje de pacientes bajo tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA) en ambos grupos. Entre los pacientes con TAS fue más frecuente el diagnóstico simultáneo de tumor e infección HIV ($p < 0.001$), así como el diagnóstico de SIDA ($p = 0.015$). Entre los TnoAS, fue mayor la antigüedad de la infección HIV y la duración promedio del TARGA ($p = 0.038$ y 0.002 respectivamente); también en este grupo fue más alto el recuento de linfocitos CD4 nadir ($p = 0.009$) y al diagnóstico del tumor ($p < 0.001$). La incidencia de los TAS fue 18 casos/1000 pacientes-año en 1997 y descendió hasta 3.1 casos/1000 pacientes-año en 2005 ($p = 0.001$). La incidencia de los TnoAS fue siempre más baja y similar en todos períodos anuales. En conclusión, los TAS fueron más frecuentes que los TnoAS, no obstante los primeros disminuyeron su incidencia en relación a la utilización masiva del TARGA, mientras que los últimos se mantuvieron estables. El alto porcentaje de diagnóstico simultáneo de infección por HIV y TAS debería ser un alerta para llegar a un diagnóstico más precoz del HIV.

Palabras clave: HIV, sida, incidencia, tumor maligno

Abstract *Incidence variation in malignancies associated or not with AIDS at an outpatient care center, 1997-2005.* In Argentina there are no published data on the incidence of AIDS (ARM) and non-AIDS related malignancies (non-ARM) in the HIV positive population. Our aim was to establish the incidence of these malignancies at an ambulatory care center between 1997 and 2005. We describe 103 cases of malignancies, 73 out of them were ARM and 30 were non-ARM. There were no differences in terms of age, gender and proportion of patients on highly active antiretroviral treatment (HAART). Among those patients with ARM, simultaneous diagnosis of malignancy and HIV infection was more frequently seen ($p < 0.001$) and the proportion of patients with AIDS was higher ($p = 0.015$). Among those patients with non-ARM the mean duration of HIV infection and HAART was higher ($p = 0.038$ and 0.002 respectively); also was higher the mean CD4 count nadir ($p = 0.009$), and CD4 count at the time of malignancy diagnosis ($p < 0.001$). The incidence of ARM was 18 cases/1000 patients-year in 1997 and dropped to 3.1 cases/1000 patients-year in 2005 ($p = 0.001$). The incidence of non-ARM was always lower than ARM, and similar in each year. In conclusion, ARM were more frequent than non-ARM, but their incidence dropped significantly because of massive use of HAART, while non-ARM remained stable. The high proportion of simultaneous diagnosis of ARM and HIV infection should enable much earlier HIV diagnosis.

Key words: HIV, AIDS, incidence, malignancy

Es bien sabido que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) está asociada con un riesgo aumentado de padecer tumores malignos, especialmente aquellos que definen sida como sarcoma de Kaposi, linfomas no Hodgkin y carcinoma invasivo de cuello uterino, pero también con una variedad de otras neoplasias que no están incluidas en la definición de caso

de sida¹⁻⁴. Se interpreta que una neoplasia define sida cuando su incidencia es significativamente más alta en los pacientes con HIV y tiene una relación bien establecida con el estado de inmunodeficiencia.

Estudios relativamente recientes evidencian que la amplia utilización de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) ha resultado en una reducción sustancial de las enfermedades oportunistas, incluyendo las neoplasias que definen sida, pero no ha modificado la incidencia de otros tipos de tumores³⁻⁷.

A medida que la sobrevida de los pacientes infectados por el HIV mejora, los tumores que no definen sida pueden presentarse con mayor frecuencia⁵. En particu-

Recibido: 3-VII-2006

Aceptado: 19-XII-2006

Dirección postal: Dr. Marcelo Laurido, Perú 1515, 1141 Buenos Aires, Argentina.

Fax: (54-11) 4300 5021

e-mail: mflaurido@hotmail.com

lar, los índices de enfermedad de Hodgkin y de carcinoma invasivo anal se muestran aumentados en todos los estudios de cohorte que comparan la población infectada por el HIV con la población general^{2, 4, 8-11}. Otras neoplasias también se observan con una incidencia aumentada en diferentes estudios, entre ellas el carcinoma de pulmón, leucemias, mieloma múltiple, seminoma y cáncer de piel^{4, 8-11}.

En Argentina existe información proveniente del Ministerio de Salud de la Nación en relación a la mortalidad asociada a tumores malignos¹², pero no encontramos en nuestro país datos oficiales ni estudios publicados sobre la incidencia de estos tumores en la población de pacientes con infección por el HIV.

Por ello, el objetivo de este trabajo fue evaluar la incidencia de tumores asociados (TAS) y no asociados al SIDA (TnoAS) en un centro de atención ambulatoria de Buenos Aires, en el que fueron vistos más de 3 400 pacientes HIV positivos en forma consecutiva, entre septiembre de 1997 y diciembre de 2005.

Materiales y métodos

Diseñamos un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que tuvieron diagnóstico de algún tipo de tumor maligno entre septiembre de 1997 y diciembre de 2005. Se diseñó una ficha para recolección de datos demográficos, tipo de tumor maligno, tiempo de infección por HIV, definición de caso de sida según criterios del CDC-1993¹, recuento de linfocitos CD4 nadir y al momento del diagnóstico del tumor, carga viral plasmática del HIV y tratamiento antirretroviral al diagnóstico del tumor y evolución al óbito.

Se estableció la incidencia de los tumores en número de casos/1000 pacientes-año y se evaluaron las diferencias entre las variables analizadas mediante la prueba del χ^2 , test exacto de Fisher o de Mantel-Haenszel según correspondiera. Se consideraron significativas las diferencias con valor de $p < 0.05$.

Resultados

Durante el período evaluado, más de 3 400 pacientes fueron vistos en forma consecutiva. En esta población se diagnosticaron 103 tumores malignos en 100 pacientes. En 3 pacientes se describieron 2 tipos de tumores en períodos diferentes. De los 103 casos de tumores malignos, 73 fueron TAS y 30 casos fueron TnoAS (ver Tabla 1).

Las características de la población al momento del diagnóstico del tumor maligno se muestran en la Tablas 2 y 3. Se destacan las diferencias significativas principalmente

TABLA 1.- Frecuencia de tumores asociados y no asociados al sida, 1997-2005

Tipo de tumor maligno	n	%
Asociado al sida (n: 73)		
- Carcinoma invasivo de cuello uterino	3	4.1
- Linfoma primario de cerebro (LPC)	8	11.0
- Linfoma no Hodgkin (excluyendo LPC)	15	20.5
- Sarcoma de Kaposi	47	64.4
No asociado al sida (n: 30)		
- Linfoma Hodgkin	9	30.0
- Carcinoma de pulmón	6	20.0
- Carcinoma invasivo anal	6	20.0
- Plasmocitoma	1	3.3
- Seminoma	1	3.3
- Carcinoma basocelular	1	3.3
- Adenocarcinoma de ovario	1	3.3
- Carcinoma de mama	1	3.3
- Carcinoma papilar de tiroides	1	3.3
- Mesotelioma maligno	1	3.3
- Osteosarcoma	1	3.3
- Astrocitoma de bajo grado	1	3.3

TABLA 2.- Características poblacionales de los pacientes con tumores e infección HIV

Características poblacionales	Asociados	No asociados	p
Edad en años (media \pm DE)	37.3 \pm 9.67	38.4 \pm 10	0.604
Sexo masculino	67 (91.8%)	24 (80%)	0.102
Meses de infección HIV (media \pm DE)	26.6 \pm 45	46.1 \pm 36	0.038
Criterios de sida (CDC-1993)	66 (90.4%)	21 (70%)	0.015
Diagnóstico simultáneo tumor-HIV	35 (48%)	2 (6.7%)	<0.001
TARGA*/diagnóstico previo de HIV	23/38 (60.5%)	21/28 (70%)	0.217
Meses de TARGA (media \pm DE)	15.2 \pm 16.8	30.5 \pm 23.2	0.002

* Tratamiento antirretroviral de gran actividad

TABLA 3.- Características inmunológicas y virológicas de los pacientes con tumores e infección HIV

Hallazgos inmunológicos y virológicos	Asociados	No asociados	p
CD4/mm ³ Nadir [†]	115 ±121	196 ±180	0.009
- Pacientes con CD4 <200/mm ³	60 (82.2%)	18 (60%)	0.017
CD4/mm ³ al diagnóstico del tumor [†]	152 ±175	359 ±257	<0.001
- Pacientes con CD4 <200/mm ³	52 (71.2%)	7 (23.3%)	<0.001
Carga Viral* al diagnóstico del tumor (log) [†]	5.45 ±5.53	4.80 ±5.01	<0.001
- Pacientes con <50 copias/ml	4/23 (17.4%)	10/21 (52.4%)	0.033

*Copias de ARN del HIV-1/ml de sangre periférica

[†] Media ± DE

TABLA 4.- Incidencia de los tumores asociados y no asociados al sida, 1997-2005

Período	n [†]	Asociados		No asociados	
		Casos	Incidencia*	Casos	Incidencia*
1997	443	8	18.0 (11.0-27.9)	1	2.3 (0.3-6.6)
1998	1025	14	13.6 (7.8-22.9)	5	4.8 (1.8-11.1)
1999	1128	8	7.1 (3.1-13.8)	3	2.7 (0.8-8.2)
2000	1387	6	4.3 (1.3-9.6)	2	1.4 (0.1-4.9)
2001	1477	7	4.1 (1.3-9.6)	4	2.7 (0.8-8.2)
2002	1441	4	2.1 (0.3-6.6)	2	1.4 (0.1-4.9)
2003	1538	9	5.8 (2.4-12.5)	7	4.6 (1.8-11.1)
2004	2458	8	3.2 (0.8-8.2)	4	1.6 (0.3-6.6)
2005	2902	9	3.1 (0.8-8.2)	2	0.7 (0.1-4.9)

[†]Total de pacientes en cada período.

*Casos/1000 pacientes-año (IC 95%).

TABLA 5.- Incidencia de sarcoma de Kaposi y linfomas no Hodgkin

Período	n [†]	Sarcoma de Kaposi		Linfomas no Hodgkin	
		Casos	Incidencia*	Casos	Incidencia*
1997	443	8	18.0 (11.0-27.9)	0	-
1998	1025	8	7.8 (3.7-15.2)	6	5.8 (1.8-11.1)
1999	1128	6	5.3 (1.8-11.1)	2	1.8 (0.3-6.6)
2000	1387	4	2.8 (0.8-8.2)	1	0.7 (0.1-4.9)
2001	1477	4	2.7 (0.8-8.2)	2	1.3 (0.1-4.9)
2002	1441	4	2.8 (0.8-8.2)	0	-
2003	1538	4	2.6 (0.8-8.2)	5	3.2 (0.8-8.2)
2004	2458	5	2.0 (0.3-6.6)	3	1.2 (0.1-4.9)
2005	2902	4	1.4 (0.1-4.9)	4	1.4 (0.1-4.9)

[†]Total de pacientes en cada período

*Casos/1000 pacientes-año (IC 95%)

en la mayor frecuencia del diagnóstico simultáneo del tumor y la infección por HIV, y en la mayor proporción de pacientes con criterios de sida (según CDC-1993) en el grupo con TAS (p <0.001 y 0.015 respectivamente). Ade-

más, el promedio de linfocitos CD4 fue más bajo y el promedio de carga viral de HIV fue más alto en este grupo de pacientes (p <0.001 en ambos casos), mientras que la antigüedad de la infección por el HIV y duración del TARGA

fue significativamente mayor en el grupo con TnoAS ($p = 0.038$ y 0.002 respectivamente).

El análisis de la incidencia de estos tumores (Tabla 4) mostró que para los TAS la misma fue de 18 casos/1000 pacientes-año en el último cuatrimestre de 1997, descendió progresivamente hasta 4.3 casos/1000 pacientes-año en 2000 ($p = 0.010$) y luego permaneció estable hasta diciembre de 2005, con 3.1 casos/1000 pacientes-año ($p = 0.001$). Cuando calculamos la incidencia de cada tipo de TAS por separado, observamos que el mismo patrón general de reducción de la incidencia se cumplía para el sarcoma de Kaposi pero no para los linfomas no Hodgkin, los cuales tuvieron una incidencia variable, pero con tendencia a ser similar en cada período (Tabla 5). Por su parte, la incidencia de TnoAS también fue similar en cada período anual, con un leve aumento en el año 1998 y en el 2003, pero que no fueron significativos.

Entre los pacientes con TAS se describieron 18 óbitos (24.7%), mientras que entre aquellos con TnoAS fallecieron 13 pacientes (43.3%), lo cual muestra una tendencia hacia una mayor mortalidad en este último grupo ($p = 0.061$ - OR: 2.34; IC 95%: 0.87-6.31).

Discusión

La evolución de la incidencia observada de los TAS en nuestro centro desde 1997 hasta la actualidad coincide con la informada en estudios internacionales^{3,5,7}. Asimismo, los tipos más frecuentes de TnoAS descritos en este trabajo (linfoma Hodgkin, carcinoma de pulmón y carcinoma anal) coinciden también con la frecuencia notificada en publicaciones extranjeras^{2,4,8-11}; sin embargo, dichos estudios demuestran un aumento en la incidencia de TnoAS en los últimos años, hallazgo que no se pudo constatar en nuestro estudio. Es probable que esto sea debido al efecto demostrado de los TARGA para mejorar y preservar el sistema inmunológico y por ello reducir la incidencia de las enfermedades que definen el sida y en particular los TAS, pero con escaso impacto sobre los TnoAS.

Se observó un alto porcentaje de pacientes con diagnóstico simultáneo de TAS e infección por HIV. Este hecho podría estar evidenciando que los pacientes llegan tarde al diagnóstico del HIV, ya que los TAS suelen aparecer cuando la inmunodeficiencia es marcada, y es probable que hayan perdido más de una oportunidad para realizar más precozmente el diagnóstico de esta infección.

Finalmente, la tendencia hacia una mayor mortalidad observada en los TnoAS también coincide con informes europeos y norteamericanos, en los que se demuestra un comportamiento más agresivo de estas neoplasias^{2,5}.

En conclusión, los TAS disminuyeron su incidencia en nuestra población, principalmente el sarcoma de

Kaposi, mientras que los TnoAS se mantuvieron estables. Esta tendencia, que es diferente a la internacional, podría definirse mejor con un mayor tiempo de evaluación; sin embargo, creemos que los 8 años de seguimiento en nuestro centro con más de 3400 pacientes vistos permiten estimar que dicha tendencia se ha de mantener en los próximos años.

Consideramos necesario que se realicen en nuestro país estudios que comparen la incidencia de los TnoAS entre los pacientes con infección por HIV y la población general, y que además definan los factores de riesgo y los mejores métodos de testeo para alcanzar diagnósticos más tempranos.

Finalmente, quisiéramos destacar la necesidad de que los médicos estemos alerta frente a la presencia de estos tumores, debido a que la mayor sobrevida actual de los pacientes con infección por HIV hace más probable la aparición de las complicaciones neoplásicas.

Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41(RR-17): 1-19.
- Chiao EY and Krown SE. Update on non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 389-97.
- International Collaboration on HIV and Cancer. Highly Active Antiretroviral Therapy and Incidence of Cancer in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1823-30.
- Patel P, Novak RM, Tong T, et al. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in the HIV outpatient study. *11th CROI* 2004. Abstract 81.
- Louie J, Hsu LC, Osmond DH, et al. Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. *J Infect Dis* 2002; 186:1023-7.
- Diamond C, Taylor TH, and Culver HA. Opportunistic malignancies: Kaposi's sarcoma and lymphomas. *11th CROI* 2004. Abstract 786.
- Bower M, Palmieri C, and Dhillon T. AIDS-related malignancies: changing the epidemiology and the impact of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 14-9.
- Grulich AE, Wan X, Law MG, et al. Risk of cancer in people with AIDS. *AIDS* 1999; 13: 839-43.
- Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, 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.
- Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, and Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001; 285 (13): 1736-45.
- Serraino D, Boschini A, Carrieri P, et al. Cancer risk among men with, or at risk of, HIV infection in southern Europe. *AIDS* 2000; 14: 553-9.
- Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, República Argentina. <http://www.msal.gov.ar/htm/site/publicaciones.asp>. Consultado en mayo de 2006.