



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José
Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia

Mariana Pinto Ferreira

**EFEITO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA
NO PROGNÓSTICO DE CÂNCER EM MULHERES COM CÂNCER DO COLO
DO ÚTERO ATENDIDAS NO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ
ALENCAR GOMES DA SILVA**

Orientador (es): Profa. Dra. Esmeralda Augusta Jardim Machado Soares
Coorientador: Profa. Dra. Anke Bergmann

RIO DE JANEIRO
2017



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José
Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia

Mariana Pinto Ferreira

**EFEITO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA NO
PROGNÓSTICO DE CÂNCER EM MULHERES COM CÂNCER DO COLO DO
ÚTERO ATENDIDAS NO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Instituto
Nacional de Câncer como parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre em Oncologia

Orientador (a): Profa. Dra. Esmeralda Augusta Jardim Machado Soares
Coorientador (a): Profa. Dra. Anke Bergmann

RIO DE JANEIRO

2017

ii



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José
Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia

AUTOR: Mariana Pinto Ferreira

**EFEITO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA NO
PROGNÓSTICO DE CÂNCER EM MULHERES COM CÂNCER DO COLO DO
ÚTERO ATENDIDAS NO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA**

ORIENTADOR (a): Profa. Dra. Esmeralda Augusta jardín Machado Soares

COORIENTADOR (a): Profa. Dra. Anke Bergmann

Aprovada em: ____ / ____ / ____

EXAMINADORES:

Profa. Dra. Nome - Elizabeth Stankiewicz Machado
Profa. Dra. Nome - Liz Maria de Almeida
Profa. Dra. Nome - Ianick Souto Martins
Prof. Dr. Nome - Miguel Ângelo Martins Moreira (Suplente I)
Prof. Dr. Nome - Ronir Raggio Luiz (Suplente II)

RIO DE JANEIRO
2017

À Deus e aos meus Pais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, minha fonte de vida, força e coragem sempre, agradeço por me guiar em todo o caminho, sem Ele nada disso seria possível;

Agradeço aos meus pais, por todo amor, apoio e dedicação, por me inspirarem a cada dia com suas vidas. Aos meus irmãos e familiares;

Ao Instituto Nacional do Câncer, responsável pela minha formação lato sensu (residência multiprofissional em oncologia) e stricto sensu, pelo suporte de qualidade oferecido;

À minha orientadora Dra Esmeralda Augusta Jardim Machado Soares, pela oportunidade a mim oferecida de crescimento profissional e pessoal, agradeço pela confiança e apoio diante de tantos desafios ao longo desse período;

À minha coorientadora Dra Anke Bergman, pela ajuda e paciência, foi um prazer trabalhar com você, com certeza aprendi muito com sua experiência;

Ao Dr Marcelo Alves Soares, pela oportunidade, pelo apoio e pela confiança. É um prazer fazer parte do seu grupo de pesquisa, tem sido um aprendizado que levarei para vida;

Aos colaboradores desse projeto a Dr Claudia Chaves Bessa, pela colaboração com sua vasta experiência na área, meu muito obrigada. Ao Dr Luiz Claudio Thuler por contribuir com as análises e discussões, agradeço aos nossos colaboradores do exterior Dr Eric Engles e Dra Anna Coghill, por contribuírem grandemente com este trabalho;

Agradeço em especial a Suzana Aguiar de Souza, que me ajudou com muita paciência no andamento desse projeto, agradeço pela companhia, pelos conselhos, suporte, pela amizade, pelos cafezinhos na padaria rsrs. Foi um prazer conhecer você;

Ao grupo de oncovirologia pelas discussões, pelo convívio diário;

Em especial a Juliana Domett por toda paciência e dedicação em compartilhar comigo os seus conhecimentos, sempre pronta ajudar e apoiar no que fosse preciso, obrigada Jú;

Agradeço a Brunna Misael, Isabel Prellwitz, Adriana C Branco, Livia Goes, pelo apoio, incentivo e por todo carinho;

Agradeço aos amigos que o INCA me proporcionou conhecer, em especial a querida Suellen e Adriana, amigas e irmãs que foram minha família quando chequei ao Rio. Não poderia deixar agradecer a Taisnara, Priscila e Taíssa pelo companheirismo, pela convivência, por tornar meus dias mais leves e divertidos nesse período; agradeço também aos amigos Neimar e Pedro pela disponibilidade em ajudar sempre.

Ao Dr. Hector Seuánez pelo espaço cedido no laboratório, aos pesquisadores, funcionários e colegas do programa de genética do INCA;

Ao Ministério da saúde, NIH-NCI pelo financiamento do projeto.

“Porém o nobre projeta coisas nobres, e por nobres atos persevera”.

Isaias 32:8

“O sucesso demora, dói e dá trabalho. Por outro lado, dói menos e demora menos do que não ter sucesso, do que desistir, do que não ter planos nem sonhos. Por isso, só vence quem não esmorece, quem persevera e não desiste. Quando o caminho é difícil, a perseverança vale mais que a inteligência”.

(As 25 leis bíblicas do sucesso)



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José
Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Efeito da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana no prognóstico de câncer em mulheres com câncer do colo do útero atendidas no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

RESUMO
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Mariana Pinto Ferreira

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) aumenta significativamente o risco de desenvolver alguns tipos de câncer, incluindo o câncer cervical. O câncer de colo de útero (CCU) é uma causa importante de morbi-mortalidade em mulheres HIV+. Com a introdução do tratamento antirretroviral e o aumento da expectativa de vida de pessoas vivendo com HIV, muitas mulheres HIV+ diagnosticadas com CCU não morrerão de Aids, o que torna importante a compreensão do impacto do HIV no prognóstico de câncer em pacientes que receberam tratamento para o mesmo. O objetivo do estudo foi avaliar a influência da infecção pelo HIV no prognóstico de mulheres com CCU matriculadas e tratadas no INCA no período de 2001-2013. Metodologia: Para isso 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+ através dos dados fornecidos pela tecnologia da informação, as mesmas foram pareadas a partir da população de pacientes testadas para HIV no INCA. Para cada mulher HIV+ foram selecionadas até quatro mulheres com CCU HIV- (1:4). O grupo de comparação foi pareado de acordo com o tipo histológico, estadiamento clínico, tratamento realizado, ano da matrícula e idade. Para a população final do estudo foram coletados dados sócio-demográficos, clínicos e tratamento de câncer no prontuário físico. Os dados sobre a infecção do HIV tais como contagem de CD4 e carga viral ausentes no prontuário, foram fornecidos pelo SISCEL. Foi realizado o teste Q-quadrado para comparação dos grupos, Kaplan-Meier para as análises de sobrevida e o modelo regressão de Cox para as análises de risco. Resultados: Nossos resultados mostraram que nos anos de 2001 a 2013 8.744 mulheres com CCU foram matriculadas na instituição; destas, 5.475 foram testadas para o HIV e 91 eram HIV-positivas. A população final do estudo foi de 87 mulheres com CCU HIV+ e 336 mulheres com CCU HIV-. Quando comparamos os grupos HIV+ e HIV- em relação aos dados sócio-demográficos e clínicos, encontramos diferenças estatisticamente significativas, As paciente HIV+ foram mais propensas as serem solteiras, a ter um IMC baixo e maior grau de comorbidade se comparadas às HIV-. Em relação às análises de risco, não observamos associação da infecção pelo HIV com o risco de morte por qualquer causa na análise quando ajustamos para o estadiamento clínico (HR 1,29, 95% CI 0,95-1,75). Observamos uma forte associação 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 estadiamento clínico do tumor. As pacientes HIV+ tiveram uma sobrevida livre de doença menor se comparadas às pacientes HIV-, 47% e 88% respectivamente. **Conclusão:** A infecção pelo HIV não mostrou associação direta 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 o tratamento do mesmo em relação às pacientes HIV-.



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José
Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Efeito da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana no prognóstico de câncer em mulheres com câncer do colo do útero atendidas no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

ABSTRACT
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Mariana Pinto Ferreira

Infection with the human immunodeficiency virus (HIV) significantly increases the risk of developing certain types of cancer, including cervical cancer. Cervical cancer is a major cause of morbidity and mortality in HIV+ women. With the introduction of antiretroviral treatment and increasing life expectancy of people living with HIV, many HIV+ women diagnosed with cervical cancer do not die from AIDS, which makes it important to understand the impact of HIV on cancer prognosis in patients treated for the disease. The aim of the study was to evaluate the influence of HIV infection on the prognosis of women with cervical cancer enrolled and treated in INCA in the 2001-2013 period. Methodology: This was a descriptive study of the population of women with cervical cancer enrolled in INCA using the Institution's database. After identifying the HIV+ patients through the data provided by the Information Technology sector, women were paired from the patient population tested for HIV at INCA. For each HIV+ woman, up to four HIV- women with cervical cancer were randomly selected. The comparison group was matched according to the histological type, clinical stage, treatment performed, year of registration and age. For the study, we collected socio demographic, clinical and cancer treatment data from medical records. Data on HIV infection such as CD4+ T-cell counts and HIV viral load missing in medical records, were retrieved from the SISCEL database. Chi-square tests were performed to compare the groups, Kaplan-Meier methods for survival analysis and Cox regression models for risk analysis. Results: Our results showed that between 2001 and 2013 8,744 women with cervical cancer were enrolled in the institution; of those, 5,475 were tested for HIV and 91 were HIV-positive. The final study population consisted of 87 HIV+ and 336 HIV- women. When we compared the HIV + and HIV- groups regarding demographic and clinical data, we found that HIV+ patients were more likely to be single, have a low BMI and a greater degree of comorbidity compared to HIV- women. With regard to risk analysis, no association of infection with HIV with the risk of death from any cause in the analysis was observed when data were adjusted for clinical staging (HR 1.29, 95% CI 0.95 to 1.75). We observed a strong association of HIV infection with the risk of recurrence after complete treatment for cancer (HR 3.60, 95% CI 1.86 to 6.98) and this association remained even after adjusting for clinical staging of the tumor. HIV+ patients had a lower disease-free survival compared to HIV-patients, 47% and 88% respectively. Conclusion: HIV infection showed no direct association with the response to treatment of cancer, but was associated with disease recurrence after treatment of cancer. HIV+ patients showed impaired control of cancer after treatment of the disease in relation to HIV- patients.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiv
1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1. Histórico.....	16
1.2. Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)	17
1.3. Terapia antirretroviral	20
1.4. Doenças definidoras ou não da aids após a introdução da HAART	21
1.5. Câncer de colo de útero em mulheres HIV positivas.....	22
1.6. Prevenção do câncer de colo de útero.....	24
1.7. Epidemiologia do câncer do colo do útero em pacientes HIV+	25
1.8. Implicações sobre o tratamento do câncer em pacientes HIV positivas.....	27
2. JUSTIFICATIVA.....	29
3. OBJETIVOS.....	30
3.1. Objetivo geral:	30
3.2. Objetivos específicos:	30
4. METODOLOGIA.....	31
4.1. Aspectos éticos, colaborações estabelecidas e financiamento.....	31
4.2. Primeira etapa do estudo.....	32
4.2.1. Obtenção do banco de dados da base hospitalar do INCA	32
4.2.2. Obtenção do banco de dados do Registro hospitalar de Câncer (RHC)	33
4.2.3. Obtenção dos dados SISCEL.....	33
4.2.4. Organização dos Bancos de Dados	33
4.3. Segunda etapa do estudo.....	33

4.3.1.	População e período do estudo.....	34
4.4.	Fonte dos dados	34
4.4.1.	Seleção da população caso-controle	34
4.4.2.	Identificação dos casos	34
4.4.3.	Identificação dos controles	34
4.5.	Pareamento da população	35
4.5.1.	Critérios de pareamento	35
4.6.	Coleta dos dados	35
4.6.1.	Dados do sistema de informação	35
4.6.2.	Dados do prontuário	35
4.7.	Digitação dos dados coletados no prontuário	38
4.8.	Desfechos.....	38
4.8.1.	Sobrevida Livre de Doença (SLD):	38
4.8.2.	Sobrevida Específica (SE):.....	38
4.8.3.	Sobrevida Global:	39
4.8.4.	Mortalidade:	39
4.9.	Análise estatísticas.....	39
5.	RESULTADOS	40
5.1.	Primeira etapa dos resultados.....	40
5.1.1.	Descrição da população geral do estudo e identificação das pacientes HIV+...	40
5.1.2.	Descrição dos dados do SISCEL	43
5.2.	Segunda etapa dos resultados.....	44
5.2.1.	Descrição da população caso controle de acordo com os dados sócios demográficos e características clínicas	44
5.2.2.	Descrição dos dados clínicos relacionados ao tratamento oncológico de acordo com status HIV.....	46
5.2.3.	Descrição dos dados clínicos referentes à infecção pelo HIV	48

5.2.4.	Mortalidade específica por câncer e mortalidade por outras causas	49
5.2.5.	Preditores de mortalidade global e específica por câncer de acordo com o status HIV	50
5.2.6.	Associação da infecção do HIV com a mortalidade global e mortalidade específica por câncer (análise ajustada).	52
5.2.7.	Sobrevida global	53
5.2.8.	Sobrevida específica por câncer	53
5.2.9.	Associação da infecção pelo HIV com a sobrevida livre de doença (SLD).....	54
6.	DISCUSSÃO	56
6.1.	Limitações e potencialidades do estudo.....	62
7.	CONCLUSÕES.....	63
8.	REFERÊNCIAS	64
9.	APÊNDICE	71
9.1.	Instrumento de coleta de dados no prontuário	71
ANEXO 1	76
	Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva.....	76
ANEXO 2	80
ANEXO 3	89

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 Características da população de pacientes testadas (HIV+, HIV-) e pacientes não testadas para HIV.....	42
Tabela 5.2 Pacientes do SISCEL por contagem de CD4, carga viral e TARV	43
Tabela 5.3 Características sociodemográficas das pacientes HIV positivas e HIV negativas com câncer de colo de útero tratadas no INCA (2001-2013) incluídas no estudo caso-controle.	45
Tabela 5.4 Características clínicas das pacientes HIV positivas e HIV negativas com câncer de colo de útero tratadas no INCA (2001-2013) incluídas no estudo caso-controle.....	46
Tabela 5.5 Resumo dos dados clínicos disponíveis relacionados à infecção pelo HIV.	48
Tabela 5.6 Análise univariada das características das pacientes com a mortalidade global e a mortalidade específica por câncer, INCA, 2001-2013	51
Tabela 5.7 Associação de infecção pelo HIV com a mortalidade global e a mortalidade específica por câncer, na população geral e em subgrupos de pacientes	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 Primeira foto do Vírus HIV isolado tirada pelo Instituto Pasteur na França	17
Figura 1.2 História natural da infecção pelo HIV em adultos.....	20
Figura 1.3 Sítios de ação das principais classes de medicamento antirretroviral.....	21
Figura 1.4 Estimativa de pessoas vivendo com HIV ao redor do mundo.	25
Figura 1.5 Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo, exceto pele não melanoma*	27
Figura 5.1 Fluxograma de identificação da população de estudo	40
Figura 5.2 Tratamento de câncer de acordo com o estágio clínico	47
Figura 5.3 Mortes por status HIV de acordo como o tipo de mortes.	49
Figura 5.4 Análise de Kaplan-Meier da sobrevida global entre as pacientes HIV-positivas e HIV-negativas.....	53
Figura 5.5 Análise de Kaplan-Meier da sobrevida específica em cinco anos por câncer entre as pacientes HIV-positivas e HIV-negativas.....	54
Figura 5.6 Análise de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença entre as pacientes HIV positivas e HIV negativas com resposta inicial completa para a terapia do câncer.	55

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS – *Acquired Immunodeficiency Syndrome*

AZT - Zidovudina

CNDA - Câncer Não definidor de Aids

CDA - Câncer Definidor de Aids

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CD4 - Grupamento de Diferenciação 4

CID-O - Código Internacional de Doenças para Oncologia

CXCR4 - Receptor quimiocina de tipo 4

CCR5 - Receptor quimiocina tipo 5

CCU - Câncer do Colo do Útero

DNA - Ácido desoxirribonucléico

DST - Doença Sexualmente Transmissível

FDA - *Food na Drug Administration*

FIGO - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

MS - Ministério da Saúde

HR - *Hazard Ration*

HAART - *Highly Active Antiretroviral Therapy*

HACM - *HIV/AIDS Cancer Match Study*

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HBV - Vírus da hepatite tipo B

HCV - Vírus da hepatite tipo C

HH8 - Herpes vírus tipo 8

EBV - Vírus Epstein-Barr

HPV - Papilomavírus humano

HTLV-I - Vírus T-linfotrópicos humanos tipo I

HTLV-II - Vírus T-linfotrópicos humanos tipo II

HTLV III - Vírus T-linfotrópicos humanos tipo III

HCII – Hospital do Câncer II

IARC - *International Agency for Research on Cancer*

IMC - Índice de Massa Corpórea

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

LAV - *Lymphadenopathy-Associated virus*

MCTI - Ministério da Ciência Tecnologia e Inovação

NCI - National Câncer Institute

NICIII – Neoplasia Intra-epitelial Cervical grau III

OMS - Organização Mundial de Saúde

RNA - Ácido Ribonucléico

RHC – Registro Hospitalar de Câncer

SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SUS - Sistema Único de Saúde

SISCEL - Sistema de Controle de Exames Laboratoriais

SISCLON - Sistema de Controle Logístico de Medicamentos

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

TARV - Tratamento Antirretroviral

TI - Tecnologia da informação

WHO - *World Health Organization*

1. INTRODUÇÃO

1.1. Histórico

A primeira descrição pública da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) ou Acquired Immunodeficiency Syndrome (aids) ocorreu em junho de 1981, quando Michael S. Gottlieb, relatou 5 casos de pacientes diagnosticados com pneumonia em Los Angeles. A doença associada a severa imunossupressão teve como agente etiológico *pneumocystiscarinii*, hoje denominado *pneumocystis Jiroveci*. O *Pneumocystiscarinii* era uma causa rara, mas bem conhecida de pneumonia encontrada em alguns pacientes de transplante de órgãos e crianças com deficiência imunitária. Além da pneumonia, os paciente também apresentavam candidíase e múltiplas infecções (CDC, 1981b, GOTTLIEB, *et al.*, 1981).

Nesta mesma época em Nova York e San Francisco um surto de Sarcoma de kaposi, um tipo de câncer raro encontrado em pessoas mais velhas e em transplantados imunossuprimidos, juntamente com outras doenças oportunistas foi relatado por Kei Friedman em 26 homens homossexuais (CDC, 1981a, FRIEDMAN-KIEN, 1981). A semelhança desses casos chamou atenção dos investigadores na época, principalmente pelo contexto em que ocorriam, os pacientes acometidos por essa síndrome, eram homens jovens, homossexuais e usuários de drogas injetáveis (FRIEDMAN-KIEN, 1981, DE COCK, *et al.*, 2011). No Brasil, o primeiro caso de AIDS confirmado, ocorreu em 1982, na cidade de São Paulo, também em homens homossexuais (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2016).

Outros casos começaram a aparecer ao redor do mundo, porém em indivíduos não homossexuais e usuários de drogas, foi então que a síndrome recebeu o nome provisório de 5Hs (homossexuais, hemofílicos, haitianos, heroinômanos e hookesrs) que simbolizava as iniciais dos nomes de cada grupo de risco nos quais a síndrome havia sido relatada. Em Julho de 1982 a síndrome recebeu o nome de *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2016).

O vírus causador da AIDS foi isolado mais tarde por Françoise Barré Sinoussi em colaboração com Luc Montagnier, ambos do Instituto Pasteur em Paris. Eles isolaram um novo retrovírus em uma amostra de biopsia de linfonodos aumentados de um jovem paciente homossexual. Ao vírus, foi dado o nome de *Lymphadenopathy-Associated virus* (LAV) (figura 1.1) (BARRE-SINOUSSE, *et al.*, 1983). Nessa mesma época, nos Estados Unidos Robert Gallo, do *National Cancer Institute* (NCI), descrevia um novo vírus também isolado de linfonodos aumentados de pacientes com aids, que deu o nome de HTLV III (vírus T-

linfotrópicos humanos tipo III), pois apresentava diferenças quando comparado com os vírus já descritos HTLV-I (vírus T-linfotrópicos humanos tipo I) e HTLV-II (vírus T-linfotrópicos humanos tipo II) (GALLO, *et al.*, 1984). Em 1986, o vírus foi nomeado pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus como vírus da imunodeficiência humana (J COFFIN, *et al.*, 1986)

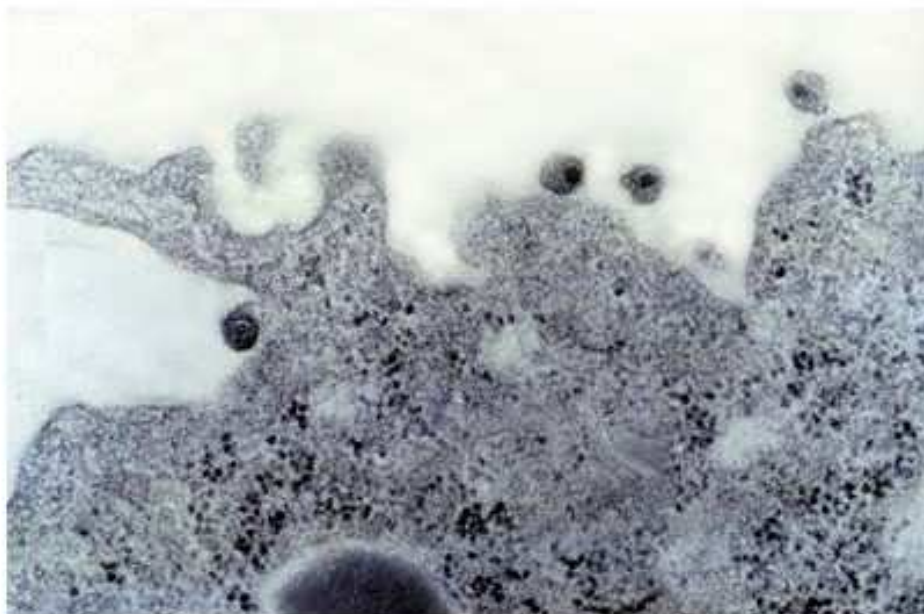


Figura 1.1 Primeira foto do Vírus HIV isolado tirada pelo Instituto Pasteur na França (extraída <http://www.ioc.fiocruz.br/aids20anos/aidsmat1.html>)

1.2. Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)

A SIDA é uma doença do sistema imunológico humano resultante da infecção pelo vírus HIV. Caracterizada por uma imunodeficiência severa que leva a infecções oportunistas, neoplasias raras e manifestações neurológicas.

O HIV é um retrovírus pertencente à família retroviridae, que possui uma enzima chamada transcriptase reversa, responsável por transcrever a fita de RNA viral em uma fita de DNA, permitindo a integração no genoma do hospedeiro e estabelecendo assim a infecção (JM COFFIN, *et al.*, 1997).

O vírus está presente em fluídos corporais, porém somente é encontrado em quantidades suficientes para causar infecção, no sangue, em secreções genitais e no leite materno. Entre as principais vias de infecção estão o contato sexual, à transfusão de sangue,

acidentes com materiais perfuro cortante contaminados, aleitamento materno e na gestação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a).

O HIV ataca o sistema imunológico, infectando principalmente, as células contendo o receptor de membrana CD4, pelo qual o vírus tem tropismo (SPIRA, *et al.*, 1996). Este receptor é encontrado principalmente nos linfócitos T, nos macrófagos e em células dendríticas, importantes células do sistema imunológico. O vírus entra na célula através da ligação com o receptor CD4 e a glicoproteína gp120 encontrada na superfície viral. Uma vez estabelecida a ligação, o vírus ativa outras proteínas de superfície humana como o CXCR4 e CCR5 que são co-receptores importantes no processo de entrada do vírus na célula (VAISHNAV and WONG-STAAAL, 1991).

As condições que definem a infecção pelo HIV são classificadas hoje por dois órgãos específicos, o Centro de Controle de Doenças (CDC) e Organização Mundial de Saúde (OMS). O CDC classifica a infecção pelo HIV pela contagem de CD4 e por condições específicas relacionadas à infecção pelo HIV. A classificação é dividida em três categorias principais que estão relacionadas com a contagem de CD4. Categoria A (A1-A3) onde geralmente podem ser observados hipermegalia nos linfonodos, a categoria, B (B1-B3) geralmente assintomático e a categoria C (C1-C3), onde são observadas algumas condições importantes para definir a fase AIDS, tais com pneumonias recorrentes, candidíase esofagiana, algumas neoplasias como sarcoma de Kaposi, linfoma de Burkitt, câncer de colo de útero (CDC, 2014b) (Anexo 3).

A OMS classifica a infecção pelo HIV utilizando o método que considera as condições clínicas, este pode ser usado facilmente em ambientes de recursos limitados, sem acesso a medições de contagem de células CD4 ou outros métodos de ensaio de diagnóstico e laboratório. É dividido em 4 estágios clínicos sendo eles: estágio clínico 1 é geralmente assintomático, mas o paciente pode apresentar linfadenopatia generalizada persistente. Estágio clínico 2: sintomas moderados tais como, perda de peso inexplicável moderada (<10% do peso corporal presumido ou medido), infecções respiratórias recorrentes (sinusite, amigdalite, otite média e faringite), herpes zoster, queilite angular, dentre outras. Estágio clínico 3, sintomas graves tais como, perda de peso grave inexplicada (> 10% do peso corporal presumido ou medido), diarreia crônica inexplicável por mais de 1 mês, febre persistente e inexplicável durante > 1 mês (> 37,6 ° C, intermitente ou constante), candidíase oral persistente (candidíase), leucoplasia pilosa oral, tuberculose pulmonar (corrente). Estágio clínico 4 sintomas severos tais como: Pneumocystis pneumonia, pneumonia bacteriana grave recorrente, infecção crônica do herpes simples (orolabial, genital ou anorretal durante > 1 mês

ou herpes visceral em qualquer local), candidíase esofágica (ou candidíase de traquéia, brônquios ou pulmões), tuberculose extrapulmonar e Sarcoma de Kaposi (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007, CDC, 2014b) (Anexo 3).

Em linhas gerais, uma vez estabelecida a infecção, a evolução da mesma é seguida de três fases, a primeira é a fase aguda, seguida da segunda fase assintomática e por fim a fase Aids (Figura 1.2). Na primeira fase ocorre um pico de viremia e uma queda abrupta dos níveis de células T CD4, podendo ocorrer entre duas a quatro semanas após o contato com o vírus. Os sintomas nessa fase são raros e geralmente são inespecíficos, assemelhando-se aos sintomas de uma gripe ou resfriado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013)

Logo após o pico de viremia, dá-se início a resposta do sistema imunológico contra o vírus, ocorre então a diminuição da carga viral e a produção viral é parcialmente controlada, essa fase é assintomática e pode durar em média dez anos (HO, *et al.*, 1995). Nesse período o sistema imunológico sofre uma destruição progressiva dos linfócitos T CD4, configurando posteriormente o estágio avançado da doença (BROOKS, *et al.*, 2009).

Com a queda progressiva das células de defesa e o sistema imunológico debilitado, o indivíduo torna-se suscetível a infecções oportunistas por diversos microorganismos e também ao surgimento de neoplasias. Essa condição é possível quando as células de defesa chegam a níveis muito baixos, com contagens de células T CD4 abaixo de 200 por milímetro cúbico de sangue. Quando essas condições se instalam o indivíduo entra na fase de aids propriamente dita (BROOKS, *et al.*, 2009).

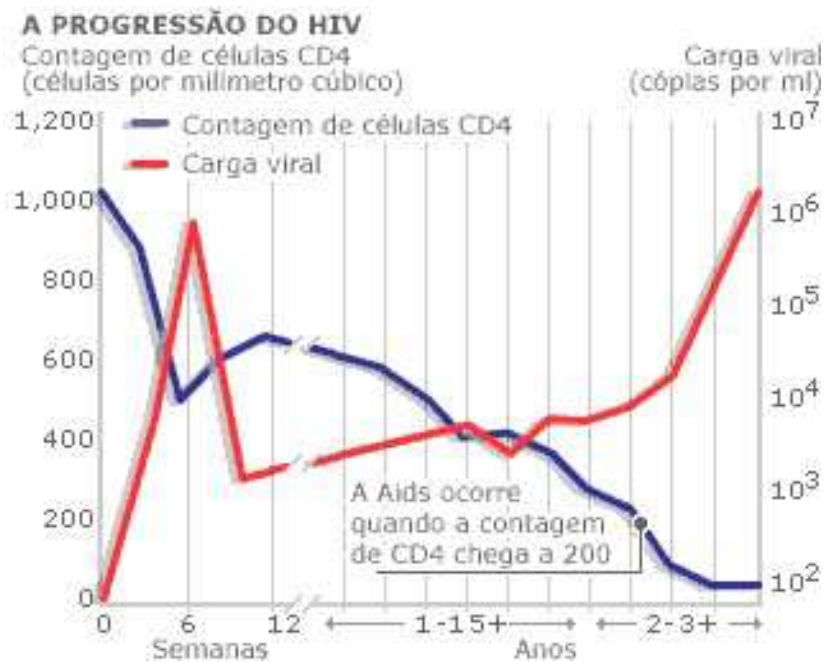


Figura 1.2 História natural da infecção pelo HIV em adultos (extraída de [HTTP://www.obrac.org/aids.htm](http://www.obrac.org/aids.htm))

1.3. Terapia antirretroviral

Os Antirretrovirais são drogas que atuam no ciclo replicativo do vírus HIV, desde a sua entrada na célula hospedeira até a maturação final, quando o vírus sai da célula (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). A primeira droga utilizada no tratamento do HIV foi a Zidovudina (AZT), aprovada em 1987 pelo Food and Drug Administration (FDA), após os resultados de ensaios clínicos comprovarem que a droga era eficiente no controle da replicação viral (FURMAN, *et al.*, 1986).

Em julho de 1996, após a 11^a Conferência Internacional sobre AIDS em Vancouver, no Canadá, iniciou-se a terapia combinada com a introdução dos inibidores de protease. Este foi o agente central dessa nova modalidade de tratamento, a chamada HAART do inglês Highly Active Antiretroviral Therapy (FAUCI and MARSTON, 2015). Foi através da chamada terapia combinada que foi possível suprimir a replicação viral e transformar a infecção pelo HIV de uma doença progressiva e fatal em uma doença crônica e controlável (MAARTENS, *et al.*, 2014)

Atualmente, existem mais de 34 drogas aprovadas pelo FDA disponíveis para o tratamento da infecção do HIV. Estas drogas estão distribuídas em diferentes classes. São elas: os inibidores da transcriptase reversa, os inibidores da integrase, os inibidores da protease, os inibidores de fusão e os antagonistas de co-receptores (figura 1.3) (FDA, 2016)

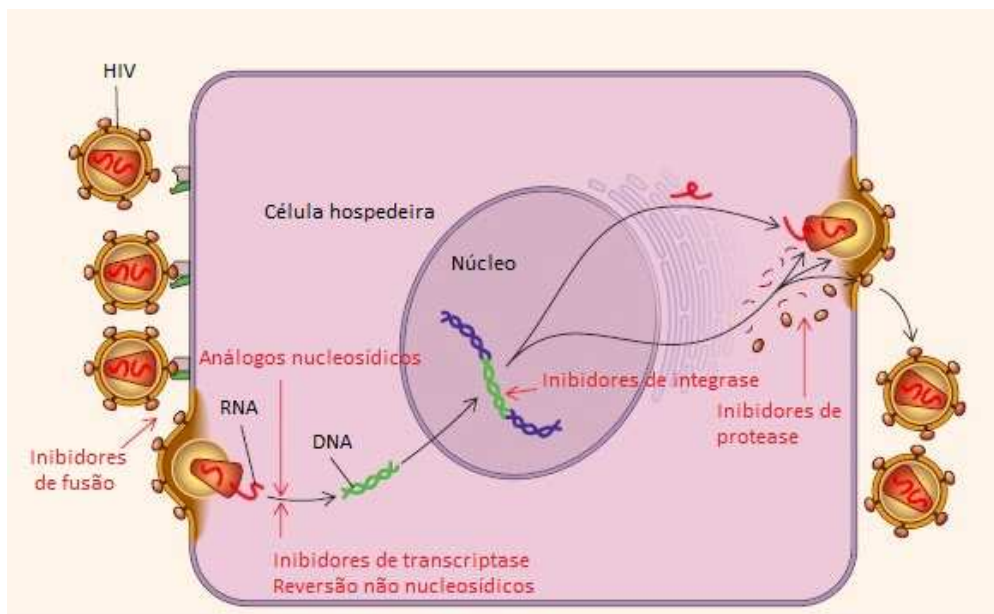


Figura 1.3 Sítios de ação das principais classes de medicamento antirretroviral (extraída de <http://www.medicinanet.com.br/>)

A terapia antirretroviral (TARV) foi criada com o objetivo de diminuir a morbidade e mortalidade das pessoas vivendo com HIV, melhorando a qualidade e a expectativa de vida, porém ela não elimina a infecção pelo vírus (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). O objetivo principal dessa terapia é reduzir ao máximo e durante o maior tempo possível a carga viral, controlando e diminuindo assim a replicação viral, de forma a retardar a progressão da doença e restaurar, na medida do possível, a função imunológica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013)

O Brasil é hoje reconhecido mundialmente por ser referência na disponibilização gratuita de antirretrovirais pelo Sistema Único de Saúde (SUS) às pessoas vivendo com HIV. Segundo dados do Ministério da Saúde o número de pessoas recebendo tratamento dobrou nos últimos seis anos, de 231 mil pacientes recebendo tratamento em 2009 para 455 mil em 2015. O SUS disponibiliza hoje 22 medicamentos para pacientes com HIV, destes, 11 são produzidos no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016)

1.4. Doenças definidoras ou não da aids após a introdução da HAART

Com a introdução da Terapia 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). Doenças denominadas crônicas tais como as doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e os cânceres não definidores de aids, têm sido encontradas com mais frequência nesses indivíduos e se tornado uma causa importante de morbidade e mortalidade nessa população (GUIGUET, *et al.*, 2009, SILVERBERG, *et al.*, 2009, SHIELS, *et al.*, 2011,).

Desde o início da epidemia de HIV/aids, o câncer tem sido associado à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Indivíduos acometidos por esta infecção apresentam cerca de 30% a 40% de chance de desenvolverem câncer, em algum momento da vida, se comparados à população geral (CLIFFORD, *et al.*, 2005, ENGELS, *et al.*, 2008, GUIGUET, *et al.*, 2009, SIGEL, *et al.*, 2011). O câncer se apresenta em idade mais jovem e na maioria dos casos, em estágios avançados no momento do diagnóstico, além de ter pior prognóstico se comparado a paciente com câncer HIV-negativa, independente do tipo de câncer (TIRELLI, *et al.*, 2000).

Os cânceres mais frequentes nessa população são os cânceres definidores de AIDS, que são os cânceres relacionados à baixa imunidade decorrente da infecção pelo vírus HIV (CDC, 2014b). Dentre eles estão o sarcoma de Kaposi, o linfoma não Hodgkin e o câncer do colo do útero (CCU). Na maioria dos casos, estes cânceres estão relacionados à co-infecções por oncovírus como: Herpes vírus tipo 8, Epstein-Barr e o Papilomavírus Humano HPV (CHEUNG, *et al.*, 2005, NEWTON, *et al.*, 2003, DAL MASO, *et al.*, 2001). Nestes indivíduos os cânceres relacionados a infecções carcinogênicas são bem mais frequentes do que na população geral. Um estudo conduzido por Martel e colaboradores mostrou que 40% dos cânceres em pessoas HIV positivo nos EUA são atribuíveis a infecção (DE MARTEL, *et al.*, 2015). Entre os cânceres não relacionados à baixa imunidade, os não definidores de AIDS, os mais comuns nesta população são: o câncer anal, o câncer de pulmão, o câncer de fígado e o linfoma de Hodgkin (SPINA, *et al.*, 1999, PIKETTY, *et al.*, 2003, POWLES, *et al.*, 2009,).

1.5. Câncer de colo de útero em mulheres HIV positivas

O papilomavírus humano (HPV), pertence à família papillomaviridae e existem hoje mais de 200 tipos identificados (Internacional Human Papillomavirus Reference Center: [Http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html](http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html)). Em humanos, estão descritos cinco gêneros:

alfa, beta, gama, mu e nu. Os vírus do gênero alfa infectam principalmente a mucosa genital, enquanto que, os demais gêneros, infectam principalmente regiões cutâneas (DE VILLIERS, *et al.*, 2004)

O HPV tem sido classificado de acordo com seu potencial oncogênico em baixo risco, responsáveis pelo desenvolvimento de lesões não malignas, presentes na maioria das infecções clinicamente aparentes causadas pelo HPV, os também chamados condilomas ou verrugas (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, e 89), alto risco considerados oncogênicos (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82) encontrados na maioria dos carcinomas cervicais e risco indeterminado classificados em prováveis oncogênicos (26,53 e 66) (RICHART *et al.*, 1998; MUNOZ *et al.*, 2003; ROSENBLATT *et al.*, 2006; SCHIFFMAN *et al.*, 2009).

Atualmente existem 13 tipos de HPV reconhecidos como oncogênicos pela IARC. Desses, os mais comuns, em cânceres cervicais, são o HPV16 e o HPV18 (INCA, 2015).

O HPV é o principal agente etiológico no desenvolvimento do câncer de colo de útero, sendo encontrado em praticamente 100% destes tumores (SELLORS, *et al.*, 2003). A participação do HPV no processo de carcinogênese é bem caracterizada e o vírus tem sido encontrado em outros tipos de cânceres tais como: o câncer de esôfago, câncer de cavidade oral, câncer anal, dentre outros (NEUMANN, *et al.*, 2016, QI, *et al.*, 2013, SCHACHE, *et al.*, 2016, WANG, *et al.*, 2016).

A forma de transmissão do HPV se dá, principalmente, por contato sexual e os principais fatores de risco já descritos na literatura são: o início da atividade sexual precoce. Mulheres que iniciam atividade sexual muito jovem, já foi descrito que possuem risco maior de infecção pelo HPV, múltiplos parceiros também é outro fator que interfere consideravelmente no processo da infecção. Além de práticas sexuais desprotegidas e multiparidade (SAUVAGET, *et al.*, 2011, VINODHINI, *et al.*, 2012).

A infecção pelo HPV é necessária, porém não é suficiente para o desenvolvimento do câncer de colo de útero. Apenas 10% das infecções pelo HPV persistem podendo levar ao desenvolvimento do câncer, outros fatores são necessários para que a infecção persista e leve ao desenvolvimento do câncer. Alguns fatores já foram descritos na literatura, dentre eles a imunossupressão, principalmente aquela associada ao HIV (MINKOFF, *et al.*, 2004), o tabagismo (WEI, *et al.*, 2014) dentre outros.

Como dito anteriormente, o câncer de colo de útero é também considerado uma condição definidora de AIDS. Mulheres HIV positivas apresentam chance de 5 a 9 vezes maior de desenvolver este tipo de câncer se comparado às mulheres HIV negativas

(MBULAITETEYE, *et al.*, 2003, ABRAHAM, *et al.*, 2013a, ABRAHAM, *et al.*, 2013b). Isso devido a alta prevalência de infecção pelo HPV encontrada nessas mulheres que também apresentam uma maior persistência de infecção levando ao desenvolvimento de lesões intra-epiteliais mais rapidamente, mais difíceis de tratar e com elevada taxa de recorrência (BRANDAO VDA, *et al.*, 2009, CHOUDHURY, *et al.*, 2016).

Curiosamente, o câncer do colo do útero não teve sua incidência reduzida em mulheres HIV positivas após a introdução da terapia HAART, se comparado a outros cânceres definidores de aids. Evidências clínicas sugerem que a oncogenicidade do HPV é alterada pela presença de infecção pelo HIV, e isso independente da condição imunitária do indivíduo, revelando que fatores adicionais estão envolvidos na patogênese deste câncer (AOKI and TOSATO, 2004).

1.6. Prevenção do câncer de colo de útero

No Brasil, a prevenção do cancer do colo do útero está disponível para população geral através da rede do SUS.

A primeira forma de prevenção do CCU se dá através da vacinação contra o HPV, onde a vacina é oferecida as adolescentes com faixa etária de 9 a 13 anos. A vacina foi implementada desde março de 2014. A mesma abrange os quatro tipos de HPV mais prevalentes na população, dois deles, os HPV 16 e 18, são os dois tipos diretamente relacionados ao desenvolvimento do câncer de colo de útero (INCA, 2015). Para mulheres HIV positiva a vacina é oferecida na faixa etária de 9 a 26 anos nos intervalos de zero, dois e seis meses. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b).

A segunda forma de prevenção se dá através da prevenção secundária. Onde é oferecido o rastreamento, para detecção e tratamento das lesões, uma vez identificadas. O método utilizado é o exame do papanicolau, oferecido a mulheres com idade de 24 a 65 anos, que já iniciaram a atividade sexual. Estas mulheres são rastreadas nos dois primeiros anos e após apresentarem dois resultados consecutivos normais, o exame papanicolau é indicado a cada três anos (INCA, 2015). Para as mulheres HIV positivas a orientação é a realização do papanicolau anualmente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

1.7. Epidemiologia do câncer do colo do útero em pacientes HIV+

Muitos esforços têm sido empregados na tentativa de controlar a epidemia em todo o mundo, através de estratégias de saúde, no intuito de diminuir o número de novas infecções a cada ano e através da ampliação do acesso ao tratamento de pessoas HIV positivas em estágios iniciais da infecção.

Segundo o último boletim epidemiológico da Organização Mundial de Saúde (OMS), existiam 36,9 milhões de adultos e crianças vivendo com o vírus HIV em 2014 e destas, 17,4 milhões eram mulheres em idade adulta (UNAIDS, 2015). A África Subsaariana é a região mais afetada, com 25,8 milhões de pessoas vivendo com o HIV. Esta região é responsável por quase 70% do total mundial de novas infecções pelo vírus. A América Latina é a quarta região com mais pessoas vivendo com HIV, com cerca de 1,7 milhões de pessoas (UNAIDS, 2015). Figura 1.4

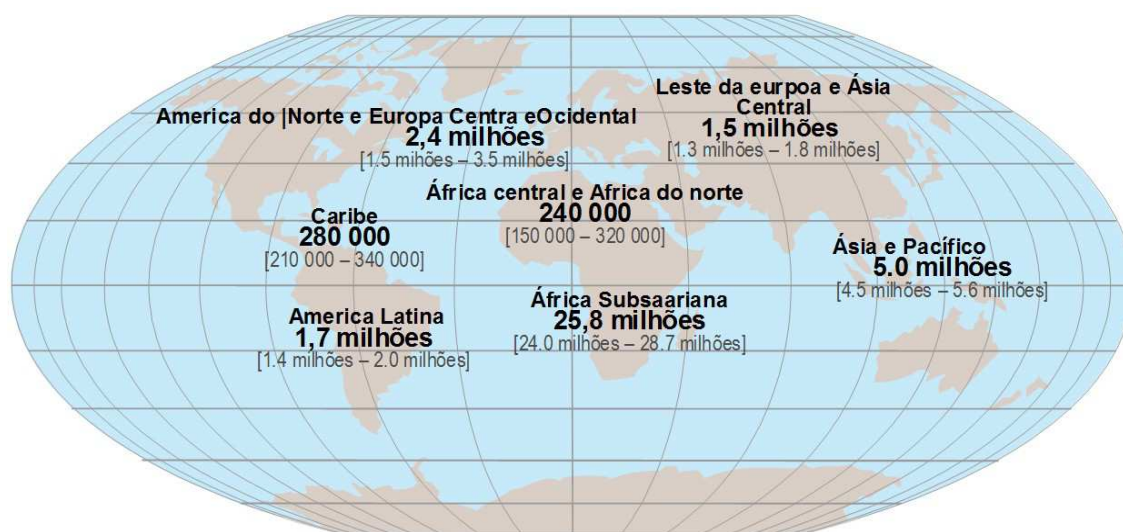


Figura 1.4 Estimativa de pessoas vivendo com HIV ao redor do mundo (extraído e modificado de UNAIDS, 2015).

O Brasil é o país da América Latina concentra 40% do total de pessoas vivendo com HIV. Até 2015, 830 mil pessoas viviam com HIV/AIDS no país, correspondendo a uma prevalência de 0,4% a 0,8%. Quando consideramos a faixa etária com idade entre 15 a 49 anos, a prevalência é de 0,6%, sendo 0,7% em homens e 0,4% em mulheres. Entre os jovens de 17 a 21 anos do sexo masculino, a prevalência estimada em 2007 foi de 0,12% e 1,2% nos

homens que fazem sexo com homens (HSH) da mesma faixa etária (MINISTERIO DA SAÚDE DST, 2015).

No Brasil são poucas as informações sobre a epidemiologia do câncer na população HIV+, os dados estão ausentes quando se observa o último boletim epidemiológico sobre a infecção no País (Brasil, 2015). O que se tem são estudos pontuais sinalizando a mudança no perfil epidemiológico de doenças crônicas como o câncer nessa população (CASTILHO, *et al.*, 2015). Recentemente, foram publicados dois estudos, um sobre o risco de câncer em pacientes HIV+ e outro sobre tendências na incidência de CDA e CNDA em pessoas vivendo com AIDS, ambos realizados na cidade de São Paulo (TANAKA, *et al.*, 2017a, TANAKA, *et al.*, 2017b). Estudo sobre a prevalência da infecção pelo HIV em pacientes com câncer também são ausentes no Brasil e em outros países, porém países como EUA e Europa tem abordado mais amplamente o assunto em pacientes HIV+ (DE MARTEL, *et al.*, 2015, SHIELS, *et al.*, 2011). O câncer em indivíduos, nessa população, tem sido visto como uma importante causa de morbidade e mortalidade, uma vez que, na era HAART, pessoas HIV+ tem convivido com a infecção pelo HIV não mais como uma doença aguda e letal, porém como uma doença crônica e controlável. Nesse contexto, o câncer de colo de útero se apresenta como uma importante causa de morbidade e mortalidade nessa população, uma vez que pessoas HIV + possuem um risco três vezes maior do que a população geral de desenvolver essas neoplasias (ENGELS, *et al.*, 2008).

O câncer de colo de útero é um grande problema de saúde pública, principalmente nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, onde a incidência deste tipo de câncer é bastante elevada se comparado aos países desenvolvidos. Segundo a organização mundial de saúde, em 2012, o câncer de colo de útero foi o quarto tipo de câncer mais comum na população feminina com cerca de 527 mil novos casos. Essa neoplasia foi responsável por cerca de 265 mil óbitos em mulheres em 2012, sendo que 87% desses óbitos ocorrendo em países em desenvolvimento (WHO, 2012)

No Brasil, segundo as estimativas do INCA, esperam-se 16.340 novos casos de câncer de colo do útero para 2016 e 2017. O câncer do colo do útero é o terceiro tipo de câncer mais incidente no Brasil entre as mulheres, com uma taxa de 15,85 / 100.000 habitantes, sem considerar câncer de pele não melanoma e o primeiro mais incidente na região norte (23,97/100 mil). Nas regiões centro-oeste (20,72/100 mil) e Nordeste (19,49/100 mil), estão em segundo lugar; já na região sudeste o CCU se apresenta em terceiro com 11,30 por cada 100 mil mulheres e na região sul (15,17 /100 mil) ocupa a quarta posição (INCA, 2015).

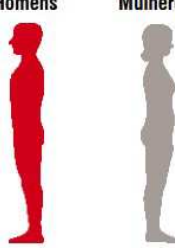
Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	61.200	28,6%			Mama feminina	57.960	28,1%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	8,1%			Cólon e Reto	17.620	8,6%
Cólon e Reto	16.660	7,8%			Colo do útero	16.340	7,9%
Estômago	12.920	6,0%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3%
Cavidade Oral	11.140	5,2%			Estômago	7.600	3,7%
Esôfago	7.950	3,7%			Corpo do útero	6.950	3,4%
Bexiga	7.200	3,4%			Ovário	6.150	3,0%
Laringe	6.360	3,0%			Glândula Tireoide	5.870	2,9%
Leucemias	5.540	2,6%			Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
Sistema Nervoso Central	5.440	2,5%			Sistema Nervoso Central	4.830	2,3%

Figura 1.5 Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo, exceto pele não melanoma*

*Números arredondados para múltiplos de 10.

As taxas de mortalidades no Brasil mostraram a ocorrência de 5.448 mortes por esse tipo de câncer em mulheres só no ano de 2014 e ele ocupa a quarta posição com taxa de 4.88/100.000 habitantes. Estas taxas também diferem de acordo com as regiões, sendo o câncer de colo de útero a primeira causa de morte por câncer na região Norte com uma taxa de 11,75/100.000 habitantes, a terceira e quarta nas regiões nordeste e centro-oeste com taxas de 6,1/100.000 habitantes e 5,8/100.000 habitantes respectivamente, porém nas regiões sul e sudeste o câncer de colo de útero não aparece entre as cinco principais causas de morte por câncer (INCA, 2015).

1.8. Implicações sobre o tratamento do câncer em pacientes HIV positivas

Como sinalizado anteriormente paciente, com câncer HIV positivo tem apresentado uma mortalidade global elevada em comparação com paciente HIV negativo (COGHILL, *et al.*, 2015, MARCUS, *et al.*, 2015). Este aumento é, em parte, devido às mortes causadas pela síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). No entanto, parte dela pode ser atribuída à incapacidade do sistema imunológico de controlar o câncer após o tratamento do mesmo. Existem poucos dados sobre HIV e os resultados específicos de câncer após o diagnóstico do mesmo. Dois grandes estudos americanos demonstraram uma associação entre infecção pelo HIV e mortalidade específica por câncer para diversos tipos de câncer (COGHILL, *et al.*, 2015, MARCUS, *et al.*, 2015). Em outro estudo, a infecção pelo HIV foi associada com um aumento não significativo de 27% na mortalidade específica por câncer entre as mulheres com câncer cervical. Além disso, o estudo utilizou dados de registros de câncer, o que não permitiu

avaliar plenamente os efeitos do estadiamento e o tratamento do câncer sobre a mortalidade específica por câncer e não houve dados sobre a resposta ao tratamento ou recidiva (COGHILL, *et al.*, 2015).

Dois outros estudos conduzidos por Simonds e colaboradores, com pacientes africanas HIV positiva e negativa com câncer de colo de útero, observou o tratamento recebido por essas pacientes após o diagnóstico de câncer, as pacientes HIV positivas apresentaram maior toxicidade se comparada às pacientes HIV negativas, além de muitas vezes não completarem o tratamento (SIMONDS, *et al.*, 2012, SIMONDS, *et al.*, 2015).

Em outro estudo conduzido por Suneja e colaboradores em uma coorte americana encontrou que pacientes HIV+ são menos prováveis de receberem tratamento de câncer se comparados a pacientes HIV-, a dificuldade de acesso e a falta de protocolos de tratamento específicos para essa população foi discutido pelos autores (SUNEJA, *et al.*, 2016). A modalidade de tratamento empregado para essas pacientes ainda é a mesma oferecida as pacientes HIV-negativas.

No Brasil, o acesso ao tratamento de câncer está disponível para toda população, no entanto são poucos os dados sobre manejo e tratamento de pacientes HIV+, bem como os resultados do mesmo. O Programa Nacional de DST e Aids do Ministério da Saúde elaborou um consenso que orienta a terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV e existe nele uma seção exclusiva sobre os cânceres mais incidentes nessa população e tratamento dos cânceres entre portadores do vírus. O documento aborda apenas algumas questões de toxicidade e interação dos antirretrovirais e alguns quimioterápicos utilizados no tratamento desses cânceres. (MINISTERIO DA SAÚDE, 2008).

2. JUSTIFICATIVA

O câncer cervical constitui uma importante causa de morbidade e mortalidade entre as mulheres em idade reprodutiva, especialmente em países subdesenvolvido e em desenvolvimento como o Brasil. Em mulheres HIV-positivas o risco do câncer do colo de útero (CCU) é bem maior se comparado à população geral. Já é bem estabelecido que mulheres HIV-positivas têm um risco elevado para infecção pelo HPV estas apresentam também maior chance de persistência destas infecções, maior risco de desenvolverem lesões pré-neoplásicas, além de progredirem para o câncer mais rapidamente (CHATURVEDI, *et al.*, 2009, DENNY, *et al.*, 2012). Mulheres HIV-positivas com CCU que morriam antes de chegarem a tratar o seu câncer, hoje com a introdução do tratamento antirretroviral e o aumento da expectativa de vida de pessoas vivendo com HIV, muitas destas mulheres diagnosticadas com CCU não morrerão de Aids, este fato torna a compreensão do impacto do HIV no prognóstico de câncer de colo de útero nessa população de extrema relevância para o meio clínico e científico.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral:

Avaliar a influência da infecção pelo HIV no prognóstico de mulheres com câncer do colo do útero matriculadas e tratadas no Hospital do Câncer II - INCA no período de 2001-2013.

3.2. Objetivos específicos:

- Identificar as pacientes com câncer do colo do útero invasivo matriculadas no INCA no período de 2001 a 2013;
- Identificar quais destas pacientes realizaram teste diagnóstico ou confirmatório para HIV no período;
- Descrever as características sócio-demográficas, históricos clínicos e laboratoriais das pacientes testadas para HIV.
- Descrever e comparar as características sócio-demográficas e clínicas de acordo com a infecção pelo HIV em mulheres com câncer do colo do útero;
- Analisar a mortalidade das mulheres HIV positivas e HIV negativas com câncer do colo do útero tratadas no INCA;
- Avaliar a associação da infecção pelo HIV com a sobrevida específica por câncer e sobrevida global, bem como a sobrevida livre de doença entre mulheres diagnosticadas com câncer cervical e tratadas no INCA.

4. METODOLOGIA

4.1. Aspectos éticos, colaborações estabelecidas e financiamento.

O estudo aqui desenvolvido teve origem a partir de um projeto maior principal intitulado “Perfil epidemiológico e oncológico dos pacientes HIV+ no INCA”, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), (CAAE: 25445414.7.0000.5274) em anexo1. Para sua aprovação foi requerida autorização das seguintes chefias e serviços, Coordenador de assistência, diretores do HCI, II e III, serviço de Hemoterapia, Farmácia e Tecnologia da Informação.

As colaborações estabelecidas para o desenvolvimento do projeto incluíram os seguintes pesquisadores do INCA, Dr. Luiz Claudio Santos Thuller, Dra Anke Bergmann, Dr. Marcelo A. Soares e a Dra Claudia Chaves Bessa.

O financiamento aprovado através do Edital CNPq/MS/SCTIE/DECIT/SVS/DST Nº 30/2014 (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação - MCTI e o Ministério da Saúde – MS, por intermédio do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – Decit/SCTIE/MS e do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde – DST-Aids/SVS/MS). Objetivos desta chamada: promover, estimular, e/ou expandir atividades de pesquisa colaborativa básica, translacional e aplicada entre pesquisadores estadunidenses e com pesquisas já em andamento no âmbito do “National Institutes of Health” (NIH) e pesquisadores brasileiros elegíveis nas áreas de câncer associado a infecções, alergia, imunologia, e/ou doenças infecciosas, incluindo HIV/AIDS e suas comorbidades.

Colaborações estabelecidas com o NIH em virtude do edital acima referido, Dr. Eric Engels, MD, MPH, Coordenador Americano da proposta, pesquisador Sênior da Seção de Infecções e Imunoepidemiologia, Divisão de Epidemiologia e Genética do Câncer, National Cancer Institute, NIH e coordenador do HIV AIDS Cancer Match (HACM) Study (<http://hivmatch.cancer.gov>). Ruth M. Pfeiffer, MSc, PhD - Pesquisador Sênior, Seção de Bioestatística, Divisão de Epidemiologia e Genética do Câncer, National Cancer Institute, NIH e Anna E. Coghill, MPH, PhD -Pós-Doutoranda, Seção de Infecções e Imunoepidemiologia, Divisão de Epidemiologia e Genética do Câncer, National Cancer Institute, NIH.

E por fim, colaboração estabelecida com Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Sistema de Controle de Exames Laboratoriais CD4 e CV (SISCEL) e Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM).

4.2. Primeira etapa do estudo

Inicialmente, foi realizado um estudo descritivo das pacientes matriculadas no INCA com câncer invasivo do colo do útero e os dados foram extraídos das seguintes fontes de dados (Figura 4.1).

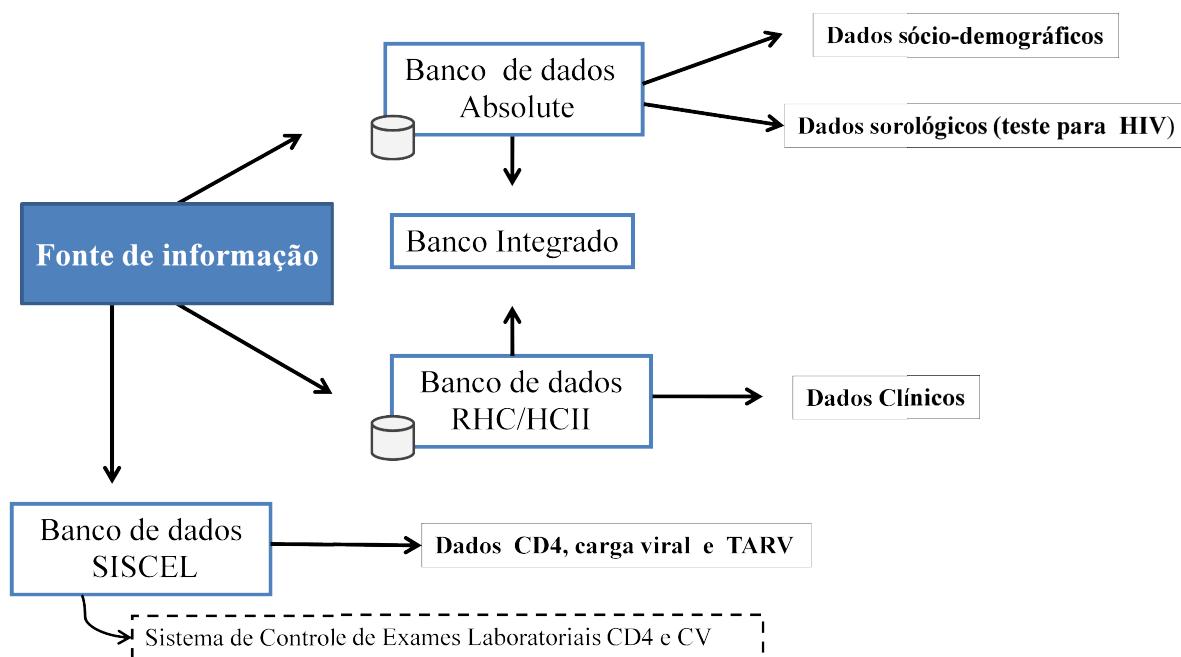


Figura 4.1 Fluxograma de fonte dos dados

4.2.1. Obtenção do banco de dados da base hospitalar do INCA

Foram solicitados ao serviço de tecnologia da informação (TI), os dados sócio-demográficos (variáveis solicitadas: idade, ano de matrícula, estado civil, escolaridade) juntamente com os exames laboratoriais (CD4 e carga viral) e o teste de sorologia para HIV realizados na instituição de todas as pacientes matriculadas no INCA com câncer de colo de útero nesse período. Uma vez recebido o banco da TI, foram verificadas as informações e identificadas às pacientes testadas para HIV na instituição. Foram assumidas como HIV positivas as pacientes que tinham dois ou mais testes para HIV com resultado positivo na instituição, as que tiveram apenas um teste para HIV com resultado positivo ou resultado

inconclusivo, o diagnóstico da infecção foi confirmado no prontuário físico através da evolução médica. Para as pacientes com carga viral para HIV detectável foi considerada a positividade para HIV.

O INCA não realiza teste para detecção de HIV na rotina dos pacientes matriculados na instituição. Com o intuito de recuperar todas as informações de pacientes matriculadas com câncer de colo de útero, potencialmente infectadas pelo HIV, as pacientes que tiveram o exame de CD4 realizado na instituição e não tinham teste para o HIV, foi realizada busca ao prontuário físico para confirmar uma possível infecção pelo HIV. Outra forma que utilizamos para não perdermos pacientes potencialmente HIV positivas foi buscar a lista de dispensação de medicamentos antirretrovirais no serviço da farmácia e para essas pacientes o status HIV também foi confirmado no prontuário.

4.2.2. Obtenção do banco de dados do Registro hospitalar de Câncer (RHC)

Para os dados de tratamento de câncer, foi solicitado junto ao serviço informatizado do Hospital do Câncer II (HCII), o banco de Registro Hospitalar de Câncer (RHC) para o período também de 2001 a 2013. Deste banco foram utilizados dados clínicos do tumor (tipo histológico, estadiamento clínico e tipo de tratamento).

4.2.3. Obtenção dos dados SISCEL

Foi solicitado para todas as mulheres HIV positivas do estudo as informações sobre a infecção do HIV (CD4 e carga viral e tratamento antirretroviral) do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e carga viral do ministério da saúde.

4.2.4. Organização dos Bancos de Dados

Os dados da TI e RHC foram relacionados deterministicamente através do número de matrícula de cada paciente e unidos em um único banco por meio do programa SPSS. Neste momento foram excluídos os cânceres não invasivos e NICIII.

4.3. Segunda etapa do estudo

Para a segunda etapa do estudo foi realizado um estudo de caso controle

4.3.1. População e período do estudo

Pacientes com diagnóstico de câncer do colo do útero, matriculados no INCA no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2013.

4.3.1.1. Critérios de elegibilidade

Foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de câncer de colo de útero, com os tipos histológicos, de acordo com o Código Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O), de carcinoma de células escamosas (8050-5078, 8083-8084), adenocarcinoma (8140-8141, 8190-8211, 8230-8231, 8260-8263, 8310, 8380, 8382-8384, 8440-8490, 8570-8574, 8576), matriculadas e tratadas no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva no período de 01 de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2013, testadas para HIV.

4.3.1.2. Critérios de exclusão

Foram excluídas as pacientes menores de 18 anos ou com mais de um tumor primário ou ainda sem teste para HIV.

Não foram identificados 12 controles, por não atenderem os critérios de pareamento.

4.4. Fonte dos dados

4.4.1. Seleção da população caso-controle

As pacientes selecionadas para o estudo de caso controle originaram-se da população de pacientes testados para HIV na instituição.

4.4.2. Identificação dos casos

Os casos foram identificados a partir dos pacientes testados para HIV na instituição com resultado positivo para o teste como descrito no item 4.2.

4.4.3. Identificação dos controles

Os controles foram identificados a partir da população de pacientes testados para HIV na instituição com resultado negativo.

4.5. Pareamento da população

Para cada mulher com câncer de colo de útero HIV+ (caso), foram selecionados até 4 mulheres com câncer de colo de útero HIV-(controle).

4.5.1. Critérios de pareamento

Foram utilizados os seguintes critérios: tipo histológico, estadiamento clínico, tipo de tratamento, ano da matrícula (± 3 anos) e idade (± 5 anos).

4.6. Coleta dos dados

4.6.1. Dados do sistema de informação

A primeira parte dos dados originou-se do sistema de tecnologia da informação e Registro hospitalar de Câncer (RHC), foi construído um banco de dados prévio considerando os critérios de elegibilidade e os critérios de exclusão. Deste banco foram utilizadas as variáveis para o pareamento do estudo caso controle.

4.6.2. Dados do prontuário

Os dados no prontuário foram coletados para as pacientes selecionadas para o caso-controle. Para coleta desses dados, foi construído um instrumento de coleta (Apêndice 1) que contempla as seguintes variáveis:

Os dados de HIV do total de mulheres identificada HIV+, como CD4 e carga viral que estavam disponíveis no prontuário foram coletados e complementados com os dados SISCEL.

4.6.2.1. Características sócio-demográficas, comportamentais e clínicas coletadas na matrícula hospitalar

- ✓ Data da matrícula hospitalar: foi considerada a data registrada na abertura da matrícula na instituição. Na análise, foi categorizada conforme o ano de matrícula, sendo agrupado em: 2001 a 2005; 2006 a 2009; 2010 a 2013.
- ✓ Idade na abertura da matrícula hospitalar: foi anotada a data de nascimento completa e a idade em anos na data da matrícula. Para fins de análise a variável foi categorizada em 3 categorias.

- ✓ Raça/cor da pele: foi considerada a informação registrada na matrícula hospitalar, conforme atributos adotados pelo IBGE que classificam raça/cor nas seguintes categorias: branca, preta, amarela, parda e indígena. Para fins de análise a variável foi dicotomizada em branca e não branca
- ✓ Grau de instrução: referiu-se à escolaridade do paciente na abertura da matrícula. (analfabeto; 1o grau incompleto; 1o grau; 2o grau, superior e sem informação) Para fins de análise a variável foi categorizada em 3 categorias (Primeiro grau incompleto, primeiro grau completo, segundo grau completo/superior).
- ✓ Estado civil: considerado ao estado conjugal do paciente na abertura da matrícula hospitalar. As categorias disponíveis são: casado; solteiro; desquitado/ separado/ divorciado; viúvo e sem informação. Para análise estatística a variável foi categorizada em 4: casado /com companheiro; divorciado/viúvo; solteiro e sem informação
- ✓ Tabagismo e etilismo: foi considerada conforme informação obtida na matrícula hospitalar, que retratam não só a situação atual, como também a ocorrência preponderante ao longo da vida do paciente. Classificam-se em quatro categorias: fumante, ex-fumante, nunca fumante e sem informação. Etilista, ex-etilista, nunca etilista e sem informação.
- ✓ Data da confirmação diagnóstica de câncer: foi considerada a data do exame realizado para obtenção de material para confirmação histopatológica (data do laudo).
- ✓ Topografia do tumor: foi utilizada a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O) que permite a codificação da topografia e da morfologia do tumor. O código topográfico indica a localização de origem de um tumor. O código morfológico registra o tipo de tumor e seu comportamento. Foi obtido conforme laudo histopatológico contido no prontuário eletrônico ou físico.
- ✓ Estadiamento clínico (FIGO): esta variável se refere à avaliação da extensão da neoplasia maligna antes do tratamento, para planejamento da terapêutica e elaboração de prognóstico de evolução de doença, conforme a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). Foram coletados dados do prontuário hospitalar, descritos no primeiro relato no prontuário.
- ✓ Tipo Histológico: esta variável se refere à caracterização da estrutura celular do tumor (morfologia do tumor) através de exame microscópico. A codificação do tipo histológico é feita utilizando-se a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia. Foi obtido conforme laudo histopatológico contido no prontuário digital ou físico.

- ✓ Comorbidade: foi utilizada a escala de Charlson, instrumento composto por 19 itens (presença de comorbidades), com escores apresentando variações de 0 a 30 pontos. Os resultados obtidos foram estratificados em quatro categorias de comorbidade: ausência (escore 0); leve (escore 1 a 2); moderada (escore 3 a 4); severa (escore ≥ 5) (CHARLSON, *et al.*, 1994).
- ✓ Índice de massa corporal: foi considerada a primeira anotação constante em prontuário, sendo determinado através da razão entre o peso (em quilos) e o quadrado da altura (em metros). Esta categoria de exposição será estratificada em quatro subcategorias: magreza (IMC $< 18,5$); adequado (IMC $\geq 18,5$ e $< 25,0$); sobrepeso (IMC $\geq 25,0$ e < 30); obesidade (IMC $\geq 30,0$).

4.6.2.2. *Características clínicas e tumorais*

- ✓ Esquema terapêutico: foi verificada a indicação de tratamento cirúrgico, radioterápico e quimioterápico, bem como a intenção do tratamento (curativo ou paliativo).
- ✓ Resposta ao primeiro tratamento oncológico: **não respondeu:** (progressão de doença durante o tratamento; persistência de doença até 8 meses após o término do tratamento); **resposta completa:** (não há evidência de doença em atividade local ou a distância até 8 meses do término do tratamento); **resposta parcial:** (redução da doença até 8 meses do término do tratamento, porém não ocorreu remissão completa. Pode ser necessário indicação de 2ª linha de tratamento como complementação do tratamento inicial); **óbito e não se aplica** (nos casos não tratados).
- ✓ Seguimento: foi coletada a data do último seguimento (ultima consulta) da paciente na instituição.
- ✓ Óbito: foi coletada a data do óbito disponível em prontuário.
- ✓ Causa do óbito: Foi considerada a causa do óbito obtida no prontuário físico através da evolução médica ou através da certidão de óbito anexa ao

✓

4.6.2.3. *Características da infecção por HIV, do esquema antirretroviral e das condições clínicas dos pacientes positivos para HIV*

- ✓ Realização de teste para HIV: a informação foi obtida pelo sistema de informação hospitalar do HCI/INCA, sendo verificada a data de realização.
- ✓ Data do diagnóstico de HIV: foi considerado o relato em prontuário da data do diagnóstico de HIV.

- ✓ Datas e resultados dos exames de carga viral: foram considerados os valores e datas de realização do exame no período de 6 meses antes ou após a matrícula e no período de 6 meses antes ou após o início do tratamento oncológico, conforme informações do SISCEL e exames laboratoriais (INCA).
- ✓ Datas e resultados de contagem de células T-CD4+/CD8+: foram considerados os valores e datas de realização do exame no período de 6 meses antes ou após a matrícula e no período de 6 meses antes ou após o início do tratamento oncológico, conforme informações do SISCEL e exames laboratoriais (INCA).
- ✓ Existência de co-infecções: foi verificada a ocorrência de co-infecção pelos vírus HBV, HCV, HH8 e EBV relatadas em prontuário.
- ✓ Histórico de tratamento antirretroviral: foi verificada a realização do tratamento realizado antes ou próximo do início do tratamento de câncer.
- ✓ Outras doenças: para essa variável foi considerada as doenças diretamente relacionadas a infecção pelo HIV, excluindo câncer de colo de útero.

4.7. Digitação dos dados coletados no prontuário

Após a coleta dos dados no prontuário físico, os mesmos foram digitados em uma planilha em Excel, onde os dados foram codificados de letra para número e posteriormente exportados para SPSS, onde as análises foram realizadas

4.8. Desfechos

4.8.1. Sobrevida Livre de Doença (SLD):

Para essa análise, foram incluídas todas as mulheres que obtiveram resposta completa ao tratamento, que não evoluíram com progressão de doença nos 8 primeiros meses após término do tratamento, sendo esse considerado o início do seguimento. Foi considerado evento a ocorrência de recidiva local ou à distância e a morte por câncer. Foram censurados aqueles sem ocorrência de evento ao final do seguimento em cinco anos e as perdas de seguimento, sendo esses censurados na última consulta hospitalar.

4.8.2. Sobrevida Específica (SE):

Para a sobrevida específica por câncer foi considerado o tempo desde o diagnóstico de câncer até a morte específica por câncer (evento). Foram censurados aqueles sem ocorrência de evento ao final do seguimento em cinco anos e as perdas de seguimento sendo esses censurados na última consulta hospitalar.

4.8.3. Sobrevida Global:

Para sobrevida global foi considerado o tempo desde o diagnóstico de câncer até a morte por qualquer causa (evento). Foram censurados aqueles sem ocorrência de evento ao final do seguimento em cinco anos e as perdas de seguimento sendo esses censurados na última consulta hospitalar.

4.8.4. Mortalidade:

Para essa análise, foi considerado o número absoluto de óbitos específicos por câncer e óbitos por qualquer causa, assim como, a taxa de mortalidade por 1000-pessoas/ano de acompanhamento.

4.9. Análise estatísticas

Foi realizado um estudo descritivo da população em estudo, utilizando as medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas e distribuição de frequência para as categóricas.

Para comparação das frequências entre os grupos estudados, foi aplicado o teste Qui-quadrado de Pearson sendo considerados estatisticamente significantes os resultados com $P < 0,05$.

As taxas de mortalidade foram realizadas considerando no numerador o número de óbitos ocorridos e no denominador, o total pessoas-ano de acompanhamento multiplicado por 1.000.

Para as estimativas de sobrevida univariada foi utilizado o método de Kaplan-Meier e a significância estatística entre os grupos estudados foram calculados pelo teste de Log-Rank. Por fim, foi realizada Regressão de Cox pelo método stepwise forward, com a introdução de cada variável no modelo em ordem crescente do valor de p. Para a melhor abrangência possível do modelo, com a participação de variáveis importantes, foram incluídas aquelas que mostraram $p < 0,20$ na análise univariada ou aquelas com significância clínica que poderiam influenciar o desfecho. A magnitude de associação foi determinada por Hazard Ratios (HR). Foram mantidas no modelo final, aquelas variáveis que apresentaram o p-valor $< 0,05$.

Todas as análises foram feitas por meio do pacote estatístico SPSS (SPSS version, 20.0, Inc. – Chicago, IL-USA, 2004). Em todas as análises, foi considerado o intervalo de confiança de 95%.

5. RESULTADOS

5.1. Primeira etapa dos resultados

5.1.1. Descrição da população geral do estudo e identificação das pacientes HIV+

As mulheres matriculadas no INCA com diagnóstico de CCU no período de 2001 a 2013 foram 8.744. Foram testadas para HIV 5.475 (62,7%) e 91(1,7%) pacientes eram HIV positivas, das pacientes testadas e positivas para infecção, 22 confirmaram o seu status para a infecção, 34 mulheres diagnosticaram a infecção pelo HIV e 31pacientes não foi possível identificar se a testagem para HIV realizado no INCA foi diagnóstico ou confirmatório, pois essa informação não constava no prontuário. Por fim, 3.269 (37,3%) Não foram testadas para o HIV na instituição, estas foram consideradas como status imunológico para HIV indeterminado. A seleção e identificação da população de mulheres com CCU testadas e identificadas para HIV, bem como a população do caso controle encontram-se na figura 5.1

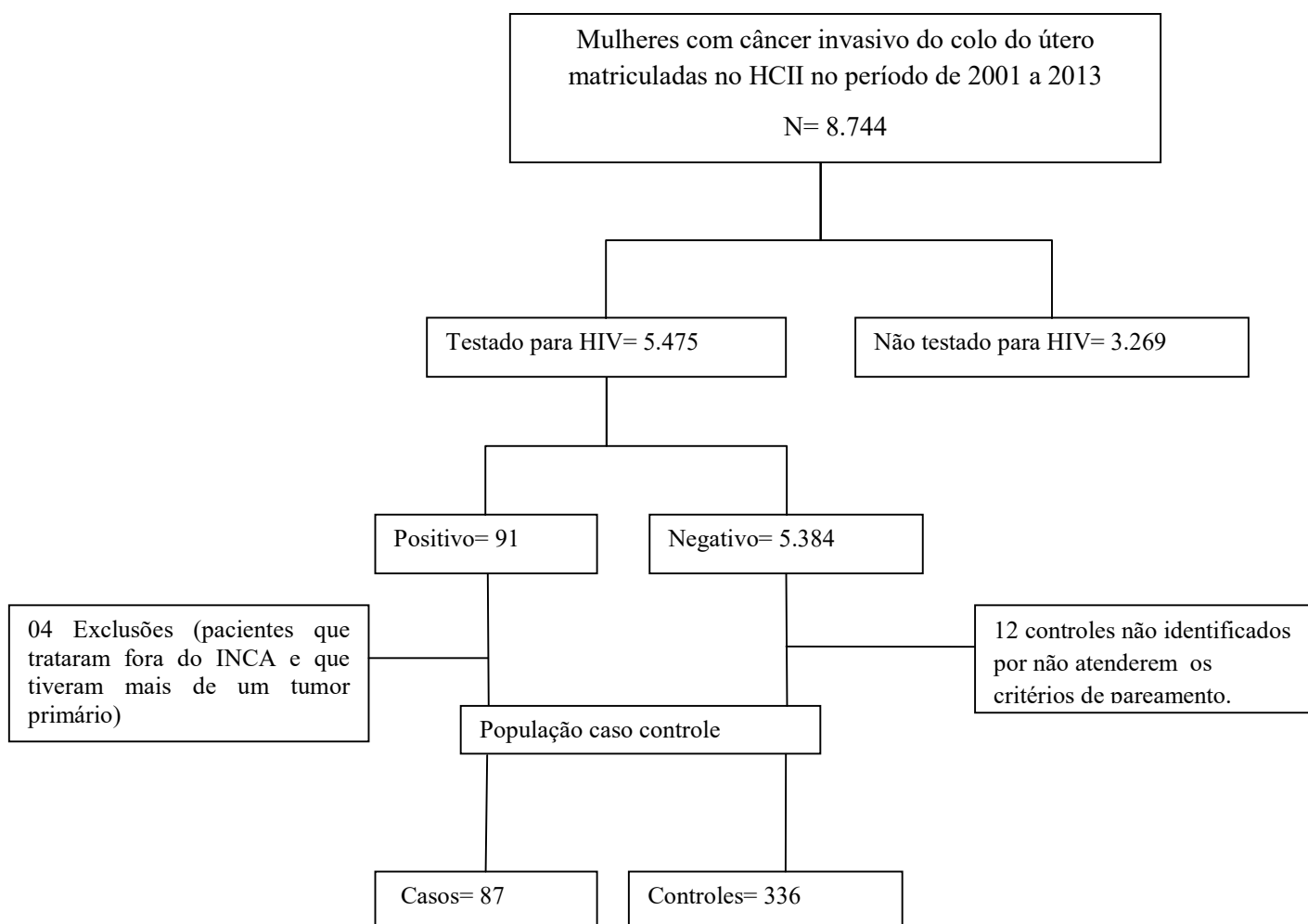


Figura 5.1 Fluxograma de identificação da população de estudo

As mulheres HIV positivas eram mais jovens, com idade mediana de 41 anos, as mulheres HIV negativas e a população de não testadas para HIV apresentaram mediana de idade de 48 e 53 anos respectivamente, em relação ao estado civil, as mulheres HIV positivas foram predominantemente solteiras (60%) e as mulheres HIV negativas e não testadas para HIV foram mais propensas a serem casadas, 54% das pacientes HIV⁺ eram de raça não branca e 46% das mulheres HIV negativas eram da raça branca, bem como as pacientes não testadas. Em relação à escolaridade a maioria das mulheres teve primeiro grau incompleto, o estágio de câncer IIIB foi o predominante na população (35%). Sessenta e oito por cento das pacientes HIV positivas morreram, dentre as mulheres HIV negativas 49% morreram. A idade mediana ao óbito para as pacientes HIV⁺ foi de 41 anos e para as mulheres HIV negativas e as não testadas a mediana de idade foi de 52 e 57 anos, respectivamente.

Quando comparamos as pacientes testadas para HIV (HIV+ e HIV-) com as pacientes não testadas, observamos algumas diferenças entre esses dois grupos. As pacientes testadas eram mais jovens que as pacientes não testadas 49 e 53 anos respectivamente, em relação ao estado civil as pacientes testadas tenderam a ser separadas e viúvas, em relação ao estadiamento clínico do tumor, as pacientes testadas estavam em estágios iniciais do câncer (IA-IB) quando comparado as pacientes não testadas (28%) e (17%) respectivamente, por fim as pacientes testadas tiveram idade ao óbito mais jovem como visto na tabela 5.1

Tabela 5.1 Características da população de pacientes testadas (HIV+, HIV-) e pacientes não testadas para HIV

Características	HIV não testado N (%)	HIV testado	Valor de p ^{&}
Total	3.269 (100)	5.475 (100)	
Idade na matrícula*			
Média (DP)	53,9 (14,5)	49,7 (13,5)	<0,001
Ano da matrícula**			
2001-2005	1.306 (40,0)	2.201 (40,2)	0,382
2006-2009	999 (30,6)	1.730 (31,6)	
2010-2013	964 (29,5)	1.544 (28,2)	
Estado Civil**			
Solteiro	1.095 (33,5)	2.042(35,9)	<0,001
Casado/união estável	1.143 (35,0)	2.043(37,5)	
Separado/ viúvo	1.015 (31,0)	1.366(25,1)	
Sem informação	16 (0,5)	24(0,5)	
Cor da pele**			
Branca	1.648 (50,4)	2.767(50,5)	0,903
Não branca	1.621 (49,6)	2.707(49,5)	
Sem informação	0	1	
Escolaridade**			
1º grau incompleto	2.086 (63,8)	3.403(62,2)	0,150
1º grau completo	1.095 (33,0)	1.894(34,6)	
2º grau completo e nível superior	85 (2,6)	173(3,2)	
Sem informação	3 (0,1)		
Estadiamento** clínico			
IA-IB	545 (17,6)	1.512 (28,2)	<0,001
IIA-IIB	968 (31,3)	1.552 (28,9)	
IIIA-IIIB	1.248 (40,3)	1.895 (35,3)	
IVA-IVB	332 (5,3)	410 (5,4)	
Sem informação	175 (5,4)	105 (2,2)	
Óbito**			
Sim	1.585 (48,5)	2.730 (49,9)	0,213
Não	1.684 (51,5)	2.745 (50,1)	
Idade no óbito*			
Média (DP)	57,8 (14,6)	52,7 (14,1)	<0,001

**Teste qui-quadrado (calculado somente para valores conhecidos)

*Teste-T comparando as médias

& análise feita entre as pacientes testadas e não testadas para HIV

5.1.2. Descrição dos dados do SISCEL

Os dados referentes à solicitação do histórico de CD4 e carga viral ao SISCEL das 91 pacientes HIV-positivas estavam incompletos quando recebemos do banco de dados. 65 das 91 pacientes HIV⁺ tiveram os dados de CD4 disponíveis, 60 mulheres tiveram os dados de carga viral disponível e apenas 40 mulheres tiveram as informações de tratamento antirretroviral disponível.

Das 91 pacientes, 60 tinham informação de contagem de CD4 e carga viral no SISCEL de pelo menos uma coleta. Cinco destas pacientes tiveram apenas contagem de CD4 sem carga viral e todas as pacientes que tiveram carga viral tinham a contagem de CD4. Dos 65 resultados de CD4, 12 pacientes tiveram apenas um exame e 8 pacientes tinham apenas um exame de carga viral. A tabela a baixo mostra o número de pacientes por contagem de CD4, carga viral e TARV (Tabela 5.2)

Tabela 5.2 Pacientes do SISCEL por contagem de CD4, carga viral e TARV

Contagem de CD4	Carga Viral	TARV*	Nº pacientes
sim	sim	sim	34
sim	sim	não	26
sim	não	não	4
sim	não	sim	1
não	não	sim	5
não	não	não	21
Total			91

*TARV, Tratamento antirretroviral, SISCEL Sistema de controle de exames laboratoriais CD4 e carga viral.

Dentre as 52 pacientes com mais de um resultado de carga viral, 14 aumentaram a carga viral em relação à primeira coleta e 34 diminuíram. Dentre as que aumentaram, 9 morreram, dentre as que diminuíram 20 morreram. Entre as 41 pacientes com três ou mais coletas, os exames de carga viral intermediário apresentaram valores maiores que o primeiro e o último em 13 pacientes. Sete pacientes fizeram exame de carga viral por mais de 10 anos, com média de 21 coletas, com intervalo de 7 meses entre eles. Quatorze pacientes fizeram exame de carga viral entre 5 e 10 anos com uma média de 14 coletas, com um intervalo médio de 7 meses. Trinta e uma fizeram mais de uma coleta e foram acompanhadas por

menos de 5 anos. Em relação às ausências no banco, ao todo 7 exames apresentaram data de coleta porém sem valores da carga viral.

Dentre as 53 pacientes com mais de um resultado de CD4, 30 aumentaram a contagem de CD4 em relação à primeira coleta, 22 diminuíram. Dentre as que aumentaram, 15 morreram. Dentre as que diminuíram, 13 morreram. Oito pacientes fizeram acompanhamento de CD4 por mais de 10 anos, com média de 22 coletas, com intervalo de 6 meses entre elas. Quatorze pacientes fizeram exame de CD4 entre 5 e 10 anos com média de 13 coletas por paciente com um intervalo médio de 7 meses entre elas. Por fim 30 fizeram mais de uma coleta e foram acompanhadas por menos de 5 anos.

Através da solicitação do exame de CD4, carga viral e dados de TARV, podemos identificar que pelo menos 25 mulheres eram HIV⁺ com média de 4,5 anos de acompanhamento antes do diagnóstico do CCU. Dessas, 17 tratavam o HIV antes do diagnóstico CCU com média de 4 anos de tratamento.

5.2. Segunda etapa dos resultados

5.2.1. Descrição da população caso controle de acordo com os dados sócios demográficos e características clínicas

Dentre as pacientes com câncer de colo de útero matriculadas e tratadas no INCA no período de 2001 a 2013 foram identificadas 87 mulheres HIV positivas as quais foram definidas como casos. Do total de mulheres HIV negativas com câncer de colo de útero matriculadas e tratadas no INCA no período de 2001 a 2013 foram selecionadas 336 mulheres, definidas como controles. Do total de casos que foram pareados, apenas 7 mulheres HIV positivas tiveram pareamento com menos de 4 controles, sendo 3 casos com 3 controles, 3 casos com 2 controles e 1 caso com 1 controle.

A idade mediana das pacientes no momento da matrícula foi de 42 anos (23-75). A raça branca foi predominante em ambos os grupos e mais da metade das mulheres tinham menos de 8 anos de estudo, não havendo diferença entre as mulheres HIV positivas e negativas. Entretanto, as pacientes HIV positivas eram predominantemente solteiras ($p=0,003$) e apresentaram menor IMC ($p=0,002$). Em relação aos dados de comorbidades da escala de Charlson, 20% das mulheres HIV positivas tiveram, no momento da matrícula, comorbidade severa. Para as pacientes HIV negativas, não observou-se nenhuma comorbidade severa ($p<0,001$) (Tabela 5.2). Em relação à contagem de hemoglobina, não houve diferenças entre os grupos. A mediana foi de 12,2 g/dl para as pacientes HIV negativo

e 11,7 g/dl para as pacientes HIV positivas, esses valores foram aferidos próximo ao início do tratamento de câncer.

Tabela 5.3 Características sociodemográficas das pacientes HIV positivas e HIV negativas com câncer de colo de útero tratadas no INCA (2001-2013) incluídas no estudo caso-controle.

Características	Casos		Controles		Valor de p
	Número	(%)	Número	(%)	
Total	87	(100)	336	(100)	
Idade na matrícula, Ano[#]					
<35	22	(25,3)	74	(22,0)	0,71
35-49	53	(60,9)	206	(61,3)	
50+	12	(13,8)	56	(17,7)	
Ano da matrícula[#]					
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)	
Raça					
Branca	38	(43,7)	169	(50,3)	0,25
Não branca	49	(56,3)	165	(49,1)	
Escolaridade					
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)	
Estado civil					
Casado/com companheiro	20	(23,0)	142	(42,6)	0,003
Divorciado/viúvo	16	(18,4)	54	(16,2)	
Solteiro	51	(58,6)	137	(41,1)	
Sem informação	0	(0)	3	(0)	
Uso de tabaco					
Tabagista /ex-tabagista	39	(44,8)	137	(40,8)	0,25
Não	41	(47,1)	192	(57,1)	
Sem informação ^S	7	(8,1)	7	(2,1)	
Uso de álcool					
Etilista/ex-etilista	24	(30,8)	84	(26,2)	0,41
Não	54	(69,2)	237	(73,8)	
Sem informação ^S	9		15		
IMC kg/m²					
<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 ^S	47	(54,0)	125	(37,2)	
Contagem hemoglobina próximo ao tratamento					
Sim	82	(94,0)	303	(91,0)	
Não	5	(6,0)	33	(9,0)	
Escala de Charlson					
Ausência (0)	55	(63,2)	275	(82,5)	<0,001
Leve (1-2)	13	(15,0)	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	(0,3)	
Mediana de contagem de hemoglobina próximo ao TTO	11,700	(9,130-14,050)	12,200	(9,600-14,300)	

^S As ausências de informação não foram incluídos nos cálculos das percentagens ou nos valores de p e teste Q-quadrado. [#] variável de pareamento.

5.2.2. Descrição dos dados clínicos relacionados ao tratamento oncológico de acordo com status HIV

A tabela 5.3 apresenta as características clínicas das pacientes incluídas no estudo caso-controle. Quando consideramos o tipo histológico do tumor, o carcinoma de células escamosas representou a maioria dos casos (92,7%). O estágio clínico e o tratamento foram variáveis de pareamento e, conseqüentemente apresentam distribuição similar entre o *status* do HIV. Não houve diferença na resposta ao tratamento de acordo com os grupos.

Tabela 5.4 Características clínicas das pacientes HIV positivas e HIV negativas com câncer de colo de útero tratadas no INCA (2001-2013) incluídas no estudo caso-controle

Características	Casos		Controles		Valor de p
	Número	(%)	Número	(%)	
Total	87	(100)	336	(100)	
Estadiamento clínico[#]					
Estádio IA	12	(13,8)	48	(14,3)	1,00
Estádio IB1	12	(13,8)	47	(14,0)	
Estádio IB2	4	(4,6)	16	(4,8)	
Estádio II	14	(16,1)	56	(16,7)	
Estádio III	35	(40,2)	134	(39,9)	
Estádio IVA	4	(4,6)	16	(4,8)	
Estádio IVB	6	(6,9)	19	(5,7)	
Tipo histológico[#]					
Carcinoma de células escamosas	81	(93,1)	311	(92,6)	0,86
Adenocarcinoma	6	(6,9)	25	(7,4)	
1ª linha de tratamento de[#] câncer					
Cirurgia	24	(27,6)	95	(28,3)	0,99
Radioterapia	20	(23,0)	77	(22,9)	
Radioterapia e quimioterapia	25	(28,7)	100	(29,8)	
Não tratou	18	(20,7)	64	(19,1)	
Resposta completa ao primeiro tratamento					
Respondeu	43	(49,4)	182	(54,2)	0,224
Não respondeu	2	(2,3)	8	(2,3)	
Resposta incompleta	18	(20,7)	75	(22,3)	
Óbito	18	(20,7)	64	(19,1)	
Não se aplica	6	(6,9)	7	(2,1)	

variável de pareamento

O tratamento oncológico de todas as pacientes foi baseado no estágio clínico do tumor. Para as pacientes com o estágio clínico inicial da doença (IA e IB1), o tratamento cirúrgico foi oferecido como principal forma de tratamento. Para as mulheres diagnosticadas com estadiamento IB2 e IIB, 56% foram submetidas à radioterapia e quimioterapia e 44%, somente a radioterapia. No estágio III, 31% não trataram e, entre as que foram tratadas, a maioria recebeu tratamento com quimioterapia e radioterapia combinada (41%). No estágio IV, a maioria não recebeu tratamento para o câncer (63%).

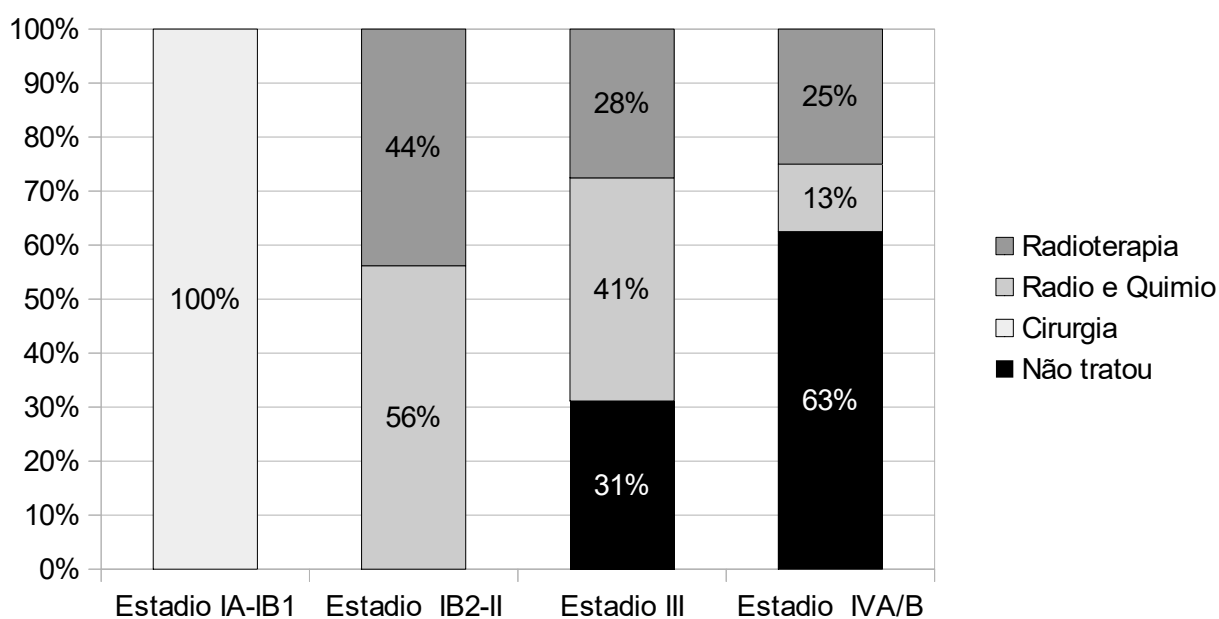


Figura 5.2 Tratamento de câncer de acordo com o estágio clínico

Em relação à resposta terapêutica, as mulheres que receberam tratamento para o câncer, não mostraram diferenças entre os grupos, das pacientes HIV positivas que receberam tratamento para o câncer, 49,4% delas responderam completamente ao tratamento, e as mulheres HIV negativas, 54,2% responderam completamente ao tratamento (Tabela 5.3).

5.2.3. Descrição dos dados clínicos referentes à infecção pelo HIV

Entre as 87 pacientes HIV+, 63% (n=55) estavam em tratamento antirretroviral. Das 65 pacientes que obtivemos os dados do SISCEL, menos de 50% tinham as contagens de carga viral e CD4 quando se determinou que estas variáveis deveriam ser obtidas em datas próximas à data de matrícula ou à data de início de tratamento. Tal observação limitou nossas análises.

Para as 43 (49,0%) mulheres que tiveram dados de contagem de células CD4 disponíveis na matrícula, a mediana da contagem de CD4⁺ foi de 278 céls/mm³. Dentre as pacientes que tiveram a contagem de CD4 disponível próximo ao início do tratamento de câncer a mediana da contagem de CD4 foi de 263 células / mm³ (intervalo interquartil 137-368). Os dados de carga viral também foram coletados e para esses, a mediana próxima à matrícula no INCA e próximo ao início do tratamento de câncer apresentaram discreta discrepância, sendo 7.440 e 6.354 cópias virais por ml, respectivamente. Entre as 87 mulheres HIV positivas, apenas 11 pacientes apresentaram dados de coinfeção, 3 pacientes coinfectadas com HBV, outras 3 co-infectadas com HVC e 5 pacientes eram coinfectadas com HBV e HVC (tabela 5.4).

Tabela 5.5 Resumo dos dados clínicos disponíveis relacionados à infecção pelo HIV.

Variáveis	Resultados
Em tratamento antirretroviral *	55(63%)
Mediana de contagem das células TCD4+ (Céls/mm ³) próximo a matrícula (IQ) ^{&}	278 (134-441)
Mediana de contagem das células TCD4+ (Céls/mm ³) próximo ao início tratamento (IQ) [#]	263 (137-368)
Mediana de carga viral do HIV (cópias/ml) próximo à matrícula (IQ) **	7.440 (2.509-58.104)
Mediana de carga viral próximo ao início tratamento de câncer (IQ) ^{###}	6.354 (537-57.733)

*26 sem informação, [&]baseado em 41 pacientes, [#]baseado em 43 pacientes, ^{**}baseado em 31 pacientes, ^{###}baseado em 30 pacientes

5.2.4. Mortalidade específica por câncer e mortalidade por outras causas

Nas mulheres HIV+, 66% (n=58) morreram. Dessas 81% (n=47) morreram especificamente por câncer, 9% (n=5) morreram de AIDS e 10% (n=6) morreram por outras causas. Nas mulheres HIV negativas, houve 176 mortes. Destas 164 (93%) tiveram como principal causa o câncer e 7% morreram por outras causas (figura 5.3). Duzentos e vinte e sete óbitos, 97% de todas as mortes, incluindo 205 mortes por câncer, ocorreram nos primeiros 5 anos após o registro no INCA e foram incluídos na análise de mortalidade.

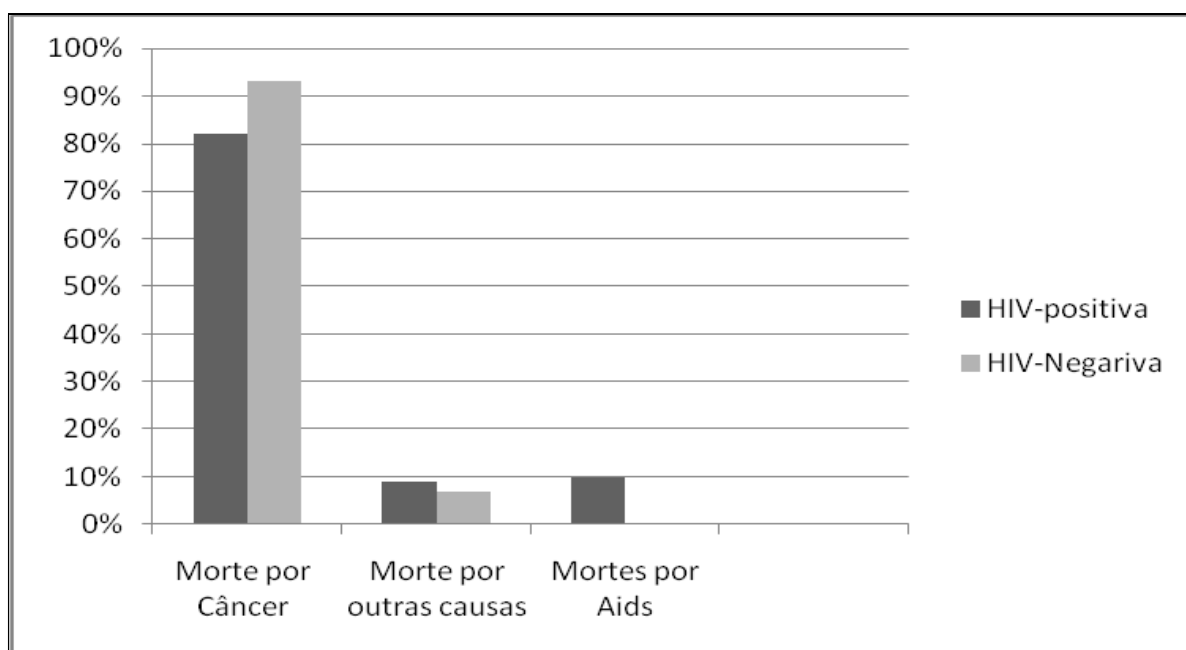


Figura 5.3 Mortes por status HIV de acordo como o tipo de mortes.

Entre as mulheres HIV positivas, a mortalidade global foi de 324 por 1000 pessoas-ano, com 82% das mortes devido ao câncer (mortalidade específica por câncer, 266 por 1000 pessoas-ano) e 9% devido à AIDS (mortalidade específica por AIDS, 29 por 1000 pessoas-ano). Entre as mulheres não infectadas pelo HIV, a mortalidade global foi de 209 por 1000 pessoas-ano, com 93% das mortes por câncer (mortalidade específica por câncer, 194 por 1000 pessoas-ano).

5.2.5. Preditores de mortalidade global e específica por câncer de acordo com o status HIV

A tabela 5.5 mostra a associação das características das pacientes com a sobrevida global e a sobrevida específica por câncer em uma análise univariada. Foi observado que a infecção pelo HIV estava associada a um maior risco de morrer por qualquer causa (HR 1,38 95% IC 1,02-1,87), enquanto que para a morte específica por câncer não houve associação com a infecção pelo HIV (HR 1,31, 95%CI 0,94-1,82). O estadiamento clínico avançado apresentou uma forte associação com o risco de morte por qualquer causa (HR= 5,01 IC 95% 3,27-7,68) e morte específica por câncer (HR= 5,46 IC 95% 3,50-8,52). Entre os fumantes, também foi observado maior risco de morte em relação a quem nunca fumou (Morte por qualquer causa HR= 1,46 IC 95% 1,12-1,91; morte específica por câncer HR= 1,51 IC 95% 1,13–1,96). Quando consideramos o tipo histológico, observamos que o carcinoma de células escamosas foi associado a um maior risco de morte por qualquer causa e morte específica por câncer se comparada ao adenocarcinoma (HR= 4,48 IC 95% 1,85-10,9).

Por outro lado o IMC elevado e um maior nível educacional apresentaram-se associados com um menor risco de morte por qualquer causa, juntamente com a morte específica por câncer (HR= 0,39 IC 95% 0,22-0,71; HR= 0,61 IC 95% 0,41-0,91), respectivamente.

Entre as mulheres HIV positivas, a disponibilidade da contagem de CD4 antes do tratamento do câncer foi associada com um menor risco de morte por qualquer causa (HR 0,51, 95% IC 0,30-0,86) bem como para a morte específica por câncer (HR 0,51 95% IC 0,29-0,92).

Tabela 5.6 Análise univariada das características das pacientes com a mortalidade global e a mortalidade específica por câncer, INCA, 2001-2013

Características	Óbito N	Mortalidade global HR [#] (95% CI ⁺)	Óbito por câncer N	Mortalidade específica por câncer HR (95% CI)
Status HIV				
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
Idade na matrícula, ano				
<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)
Ano da matrícula				
2001-2005	71	0,74 (0,53-1,03)	61	0,71 (0,50-1,01)
2006-2009	87	1,05 (0,90-1,70)	79	1,26 (0,90-1,74)
2010-2013	69	1,00 Referência	65	1,00 Referência
Raça				
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)
Estadiamento clínico				
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)
Tipo histológico				
CEC	221	4,13 (1,84-9,31)	200	4,48 (1,85-10,9)
Adenocarcinoma	6	1,00 Referência	5	1,00 Referência
IMC, kg/m²				
<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)
Sem informação	102	0,98 (0,73-1,30)	90	0,96 (0,71-1,30)
Escolaridade				
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)
Estado civil				
Casado/companheiro	77	0,77 (0,58-1,04)	70	0,76 (0,56-1,03)
Divorciado/viúvo	40	1,00 (0,70-1,44)	36	0,99 (0,68-1,45)
Solteiro	110	1,00 Referência	99	1,00 Referência
Uso de tabaco				
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
Uso de bebida alcoólica				
Etilista/ex-etilista	55	0,83 (0,61-1,12)	47	0,77 (0,56-1,08)
Não	160	1,00 Referência	148	1,00 Referência
Contagem de CD4*				
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 positivas, HR, hazard ratio; IC, intervalo de confiança, CEC, Carcinoma Escamo celular

5.2.6. Associação da infecção do HIV com a mortalidade global e mortalidade específica por câncer (análise ajustada).

Considerando todas as pacientes, quando ajustada para o estadiamento clínico, não foi observada associação entre a infecção pelo HIV com o risco de morte por qualquer causa (sobrevida global) (HR 1,29, 95% CI 0,95-1,75) e morte por câncer (sobrevida específica) (HR 1,18; IC 95% 0,85-1,65).

Entre as pacientes tratadas com cirurgia, as quais tinham câncer em estádios iniciais, a infecção pelo HIV foi associada com o risco elevado de morte por qualquer causa (HR 8,70; IC 95% 1,59-47,5), no entanto este resultado foi baseado em poucas mortes (N = 6), de modo que o ajuste não foi possível, pois havia apenas uma morte por câncer entre as mulheres tratadas com cirurgia. Entre as pacientes tratadas com radioterapia, o HIV não apresentou associação estatisticamente significativa com o risco de morte por qualquer causa e nem para morte específica por câncer nos modelos ajustados (Tabela 5.6).

Tabela 5.7 Associação de infecção pelo HIV com a mortalidade global e a mortalidade específica por câncer, na população geral e em subgrupos de pacientes

Grupos	Mortalidade Global HR (IC 95%)	Mortalidade específica por câncer HR (IC 95%)
Todos pacientes	1,29 (0,95-1,75)*	1,18 (0,85-1,65)*
Tratados radioterapia	com 1,22 (0,82-1,82)**	0,96 (0,62-1,48)**

*Ajustado por Estadiamento clínico; **Ajustado por estadiamento clínico e braquiterapia

5.2.7. Sobrevida global

Para análise de sobrevida global as pacientes foram seguidas do diagnóstico de câncer até 60 meses. Encontramos uma tendência ($p=0,056$) na associação da infecção pelo HIV com a sobrevida global, 35% e 49% das mulheres HIV-positivas e HIV-negativas, respectivamente estavam vivas em 5 anos, no entanto quando ajustamos pelo estágio clínico, a associação perdeu significância (HR 1,29, 95% CI 0,95-1,75) (Figura 5.4).

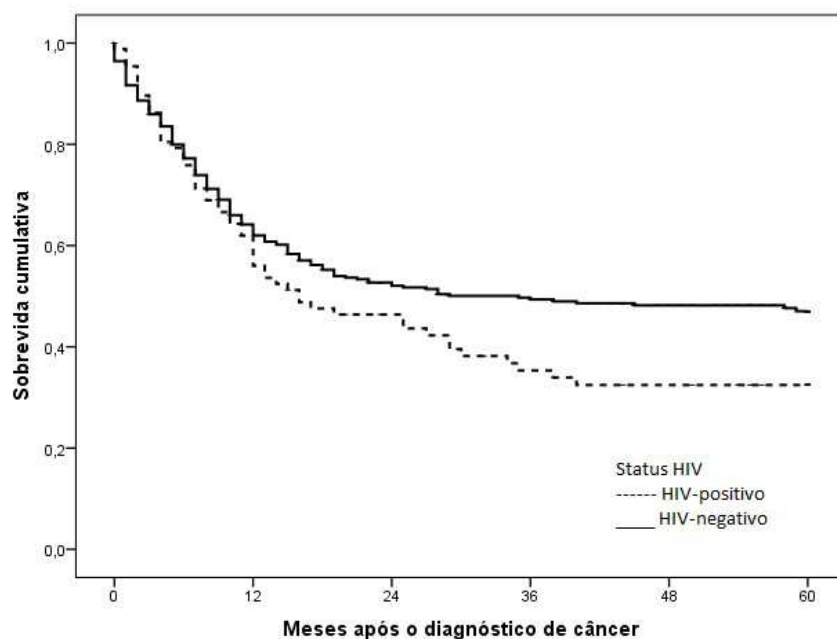


Figura 5.4 Análise de Kaplan-Meier da sobrevida global entre as pacientes HIV-positivas e HIV-negativas.

5.2.8. Sobrevida específica por câncer

A figura 5.5 mostra a sobrevida específica em cinco anos para o câncer comparando pacientes HIV-positivas e HIV-negativas. Não observamos diferenças na sobrevida, sendo 46% para as pacientes HIV-positivas e 51% para as pacientes HIV-negativas.

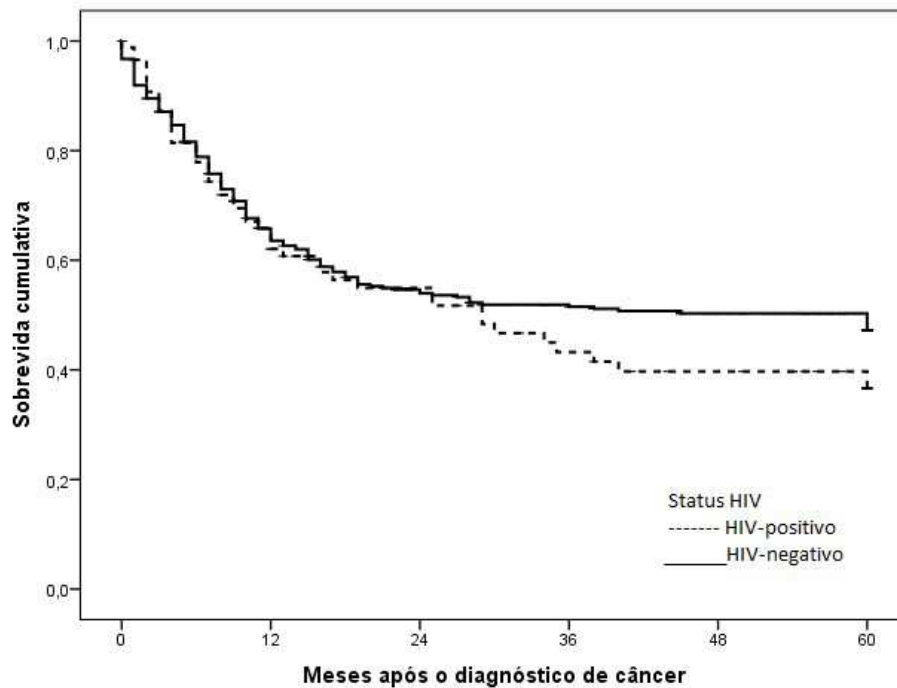


Figura 5.5 Análise de Kaplan-Meier da sobrevida específica em cinco anos por câncer entre as pacientes HIV-positivas e HIV-negativas.

5.2.9. Associação da infecção pelo HIV com a sobrevida livre de doença (SLD)

Para as 204 mulheres que obtiveram resposta completa ao tratamento, ou seja, estavam livres de recidiva em oito meses após a conclusão da terapia, foi realizada análise de SLD. Das 36 mulheres HIV positivas e 168 mulheres HIV negativas incluídas nesta análise, 14 mulheres HIV positivas e 26 HIV negativas tiveram recidiva em até cinco anos.

Entre as mulheres HIV positivas, 47% estavam livres de recidiva em cinco anos, enquanto que entre as pacientes HIV negativas, 88% delas estavam livre de recidiva nesse mesmo período. A curva de Kaplan-Meier comparando o tempo de SLD entre as pacientes de acordo com o *status* do HIV está apresentada na figura 5.6.

As mulheres HIV positivas apresentaram um risco 3,6 vezes maior de recidiva em cinco anos, quando comparadas com as pacientes HIV negativas, após ajuste por estadiamento clínico (HR 3,60, IC de 95% 1,86-6,98).

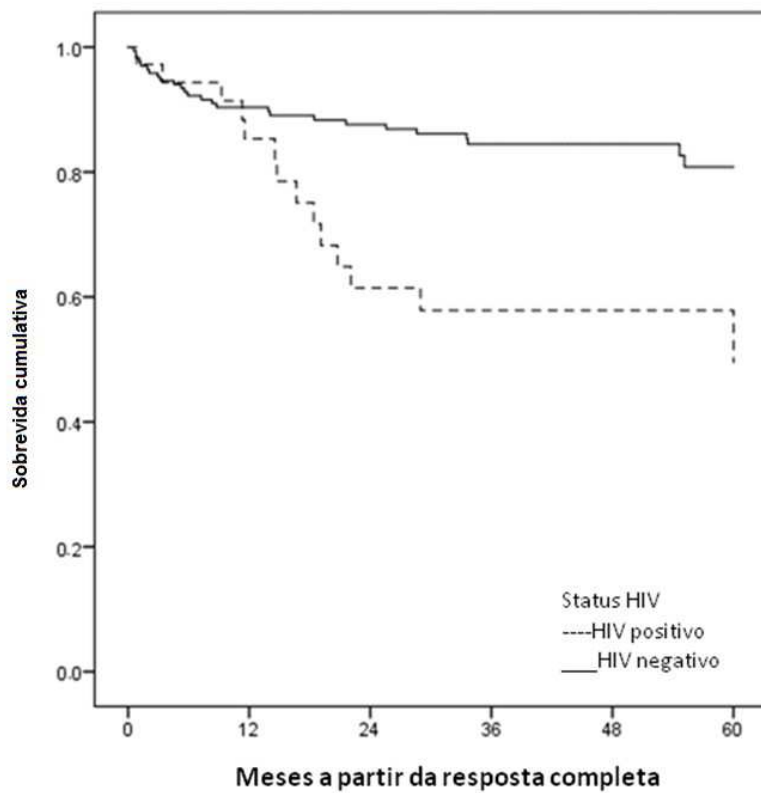


Figura 5.6 Análise de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença entre as pacientes HIV positivas e HIV negativas com resposta inicial completa para a terapia do câncer.

6. DISCUSSÃO

O CCU é o tumor ginecológico mais comum e ocorre amplamente em todo o mundo, além disso, a mortalidade por esse tipo de câncer é maior nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento onde o rastreamento e a modalidade de tratamento para o câncer nem sempre estão disponíveis para toda população (AKHTAR-DANESH, *et al.*, 2012). No Brasil o acesso ao tratamento de câncer está disponível para toda população, apesar das limitações, a disponibilidade de acesso ao tratamento, permitiu a geração das informações utilizadas nesse estudo. No presente estudo avaliamos o prognóstico de câncer de CCU em pacientes HIV-positivas em uma instituição de referência para o tratamento de câncer no Brasil. O que foi de extrema relevância, considerando o cenário ainda muito recente de pessoas vivendo com HIV no contexto de tratamento de câncer no Brasil.

Nossos primeiros dados, fornecidos pelo sistema de informação do INCA, nos permitiu acessar as informações das pacientes matriculadas nessa instituição com CCU no período do estudo. Foram de 8.744 mulheres com Câncer invasivo matriculadas na instituição, destas foram testadas 5.384 pacientes e 91 eram positivas para o vírus HIV, 3.269 não foram testadas. Essa primeira parte do estudo foi de extrema importância, pois, nos possibilitou a familiarização com as informações de câncer bem como o conhecimento e identificação das pacientes HIV positivas na instituição. O que também nos permitiu identificar três grupos distintos de pacientes: as pacientes HIV+, as pacientes HIV- e as pacientes não testadas para a infecção pelo HIV. Esse fato nos leva discutir a necessidade de estabelecer critérios de testagem para a infecção pelo HIV, que abranjam todas as mulheres com CCU tratadas na instituição. Uma vez que o conhecimento do status HIV é de extrema relevância na escolha da terapia de câncer empregada, bem como os resultados após o tratamento do mesmo. Em relação aos dois grupos identificados, pacientes testados e não testados para HIV, podemos destacar que as pacientes testadas para HIV tiveram diagnóstico de câncer em idades mais jovens que o grupo de pacientes não testadas, assim como a idade no momento do óbito também mais jovem. Os dados de CD4 e carga viral e informações de tratamento antirretroviral foram limitados, não obtivemos essas informações para todas as pacientes identificadas com status HIV positivo. No entanto apesar das informações limitadas, é importante destacar, que o Brasil é um dos poucos países que reúne o histórico de contagem de CD4 e carga viral em um banco de dados central como o SISCEL.

As associações referentes ao tratamento de câncer, bem como os resultados do mesmo, só nos foi possível através do estudo caso-controle, onde podemos parear essas pacientes de

acordo com algumas variáveis clínicas do tumor e sócio-demográficas, a fim de tornar essa população de pacientes HIV positiva e negativa comparáveis para determinados desfechos. Esta parte do estudo então avaliou a influência do HIV no prognóstico de mulheres com câncer de colo de útero tratadas e acompanhadas no INCA. O estudo incluiu 423 pacientes, sendo 87 pacientes HIV+ e 336 pacientes HIV-. Desconsiderando as variáveis de pareamento, onde esperamos que a população fosse homogênea, quando comparamos os grupos (HIV-positiva com as HIV-negativas) em relação aos dados sócio-demográficos, encontramos diferenças no que diz respeito ao status civil e o índice de massa corpórea. As pacientes HIV positivas foram mais propensas a serem solteiras e a terem o IMC mais baixo se comparadas às pacientes HIV negativas (<25 e >30 respectivamente). Esses resultados corroboram com os dados na literatura, onde a prevalência de soro conversão é maior para indivíduos solteiros ou sem parceiro sexual fixo (RAMJEE, *et al.*, 2016, SHISANA, *et al.*, 2016). Apesar do índice de massa corpórea para nossas pacientes estarem dentro da normalidade é importante destacar que estas possuem duas comorbidades que levam a perda de peso, como o câncer e a infecção pelo HIV. A perda de peso em pacientes HIV positivo é um marcador preditivo de progressão para AIDS e também um marcador prognóstico de sobrevida utilizada em diversas coortes de pacientes HIV positivos (MAAS, *et al.*, 1998, VAN DER SANDE, *et al.*, 2004).

O hábito de fumar também foi um fator avaliado nessa coorte, onde as mulheres HIV+ foram mais propensas a serem fumantes ou ex-fumantes. Já é bem descrito na literatura que pessoas HIV-positivas fumam mais do que aquelas HIV-negativas (PAISIBLE, *et al.*, 2015, SHEPHERD, *et al.*, 2016). Nesse contexto o tabagismo tem se tornado o principal condutor em indivíduos vivendo com HIV, de doenças relacionadas ao envelhecimento, tais como câncer e doenças cardiovasculares (PAISIBLE, *et al.*, 2015, SHEPHERD, *et al.*, 2016). Nossos resultados mostraram que as mulheres fumantes ou ex-fumantes apresentaram um risco maior de morte por outras causas e o risco aumenta para morte específica por câncer. O que corrobora com outros estudos, que têm mostrado o uso do tabaco como uma das principais causas de morte entre pessoas que vivem com HIV (LIFSON, *et al.*, 2010, HELLEBERG, *et al.*, 2013,). Além disso, as taxas de tabagismo parecem não diferir entre os gêneros em pessoas vivendo com HIV (WEINBERGER, *et al.*, 2016) em contraste com a população geral, onde a prevalência de tabagismo em homens supera a de mulheres.

A comorbidade, no entanto apresentou diferenças estatisticamente significantes quando consideramos o status HIV, 19,5 % das mulheres HIV positivas apresentaram um score na escala de Charlson considerado severo (>5). A escala de Charlson tem sido um instrumento importante na avaliação prognóstica de indivíduos hospitalizados com doenças

crônicas (CHARLSON and SAX, 1987). Nossos resultados corroboram com diversos estudos que tem mostrado que indivíduos HIV-positivos apresentam mais freqüentemente comorbidades, muitas vezes decorrentes da própria infecção pelo HIV ou por vezes decorrentes do tratamento antirretroviral (CDC, 2014a, BALA, *et al.*, 2016, MAGODORO, *et al.*, 2016, MUYANJA, *et al.*, 2016). Nesse contexto a presença ou não de comorbidades é um fator importante a ser avaliado antes do início do tratamento do câncer.

O tratamento das pacientes foi baseado no estadiamento clínico para ambos os grupos e é importante destacar que o tratamento para pacientes com câncer de colo de útero HIV positivas na instituição seguem os mesmos critérios utilizados em pacientes soronegativas. O tipo de tratamento mais frequente foi à radioterapia combinada com a quimioterapia e a radioterapia exclusiva. Essa modalidade de tratamento é empregada com intenção curativa geralmente em tumores iniciais volumosos, onde muitas vezes a cirurgia não está mais indicada para controlar a doença (MARQUES, *et al.*, 2011). As pacientes submetidas à cirurgia como tratamento principal, foram consideradas como obtendo resposta completa ao tratamento. Quando comparamos os grupos de soropositivas e soronegativas em relação à resposta a todas as modalidades de tratamento, não observamos diferenças significantes. Quase metade das pacientes de ambos os grupos responderam ao tratamento de forma considerada completa.

Avaliar a resposta ao tratamento de câncer em paciente HIV-positiva ainda é um desafio, pois estudos têm mostrado que a ausência de diretrizes específicas para tratamento de câncer nesses pacientes tem sido um limitante do acesso ao tratamento (SUNEJA, *et al.*, 2016). Outra limitação a se destacar é a adesão do paciente ao tratamento, muitas vezes o paciente HIV-positivo não consegue completar o tratamento por causa da toxicidade apresentada no seu curso (SIMONDS, *et al.*, 2012, SIMONDS, *et al.*, 2015). No entanto, no presente estudo nós não avaliamos a toxicidade ao tratamento de câncer nessas pacientes. Por outro lado conseguimos avaliar a resposta ao tratamento como um todo, na maioria das nossas pacientes. Já que o mesmo foi desenvolvido em uma instituição de referência para o tratamento de câncer no Brasil como o INCA.

Na nossa coorte as taxas de mortalidade global foram consideravelmente elevadas na população de pacientes HIV positivas (324 por 1000 pessoas-ano entre as mulheres infectadas pelo HIV). Esses resultados mostraram-se intermediários quando comparados com a mortalidade em pacientes com câncer cervical HIV-positivas nos EUA (138 por 1000 pessoas-ano) e em Uganda, na África, onde 65% das mulheres infectadas pelo HIV faleceram com um ano após o diagnóstico (COGHILL, *et al.*, 2013, COGHILL, *et al.*, 2015).

A mortalidade específica por câncer foi bem mais elevada para nossas pacientes quando comparadas com os EUA (por exemplo, 266 versus 54 por 1000 pessoas-ano entre as mulheres infectadas pelo HIV) (COGHILL, *et al.*, 2015). No entanto, esta não foi explicada por diferenças no estadiamento clínico, uma vez que se manteve alta quando estratificado por câncer em estádios iniciais ou na doença em estádios avançados.

Quando analisamos os preditores de sobrevida associados à infecção pelo HIV não observamos associação significativa quando ajustamos para o estadiamento clínico (HR 1,18; IC 95% 0,85-1,65), mostrando que o risco de morte por câncer estava associado a características do tumor, como grau de extensão da doença, e não com a infecção pelo HIV propriamente dita. Infelizmente um dado importante que nos faltou para que pudéssemos caracterizar melhor a associação da infecção pelo HIV com o risco de morte por câncer, foi a contagem dos níveis de CD4+. É importante destacar que o câncer nessas pacientes, na maioria das vezes, apresenta-se em estádios avançados e com pior prognóstico. Para as mulheres com estádios iniciais da doença tratadas com cirurgia houve apenas uma morte por câncer, e por isso a associação com a infecção pelo HIV não pode ser avaliada nesse caso.

Em relação aos óbitos por AIDS, este grupo representou uma pequena parcela no nosso estudo (9%). Entre essas mulheres, o risco de morte global foi baixo para aquelas que tiveram a contagem de linfócitos CD4 registrada próximo ao início do tratamento. Como dito acima, a escassez desse importante marcador do estado imunológico foi um fator limitante que não permitiu avaliar a relação entre a imunossupressão e risco de morte ou recidiva do câncer.

A AIDS é também uma importante causa de mortalidade em pessoas HIV positivas com câncer. A mortalidade por AIDS foi semelhante entre mulheres HIV positivas em nosso estudo quando comparamos com mulheres HIV positivas com câncer do colo do útero nos EUA (29 vs. 43 por 1000 pessoas-ano) (COGHILL, *et al.*, 2015). No entanto, apesar da introdução da TARV ter reduzido consideravelmente as mortes relacionadas à AIDS, esta ainda é a primeira causa de morte em pessoas vivendo com HIV no mundo (WHO, 2016). É importante destacar nessa discussão que, apesar do CCU ainda ser considerado pelo Centro de Controles de Doenças (CDC) uma situação definidora de AIDS, esse tipo de câncer foi o único a não ter sua incidência diminuída após a introdução da terapia antirretroviral, sugerindo que a ocorrência dessa neoplasia é independente da supressão imune (NYAGOL, *et al.*, 2006). Nas nossas análises a morte por CCU não foi considerada como uma morte relacionada à Aids, e sim uma morte por câncer.

Não encontramos associação da infecção pelo HIV com a sobrevida global e nem a sobrevida específica por câncer, entretanto encontramos uma forte associação da infecção pelo HIV com uma pior sobrevida livre de doença, os resultados mostraram uma elevada associação com o risco de recidiva entre as mulheres HIV positivas após o tratamento completo para o câncer de colo de útero. Neste grupo específico de mulheres o risco foi três vezes maior de recidiva por câncer se comparado às mulheres HIV negativas, mesmo quando ajustados para o estadiamento clínico (HR 3,60, IC 95% 1,86-6,98). Estes resultados sugerem que um sistema imune competente é importante para o controle a longo prazo de focos microscópicos de câncer que podem permanecer presentes em alguns pacientes com uma resposta completa à terapia inicial, o que em indivíduos HIV positivos pode não estar sendo adequado.

Alguns estudos suportam essa hipótese: Arron S. T. e colaboradores, mostraram que os pacientes que tiveram uma aparente resposta completa ao tratamento para melanoma, mesmo aqueles que estavam livres de doença por alguns anos, tiveram recidiva inesperada como decorrência de uma imunossupressão após um transplante de órgãos sólidos (ARRON, *et al.*, 2016), o que sugere que o sistema imune desses indivíduos estava controlando a doença em um nível sub-clínico. Em segundo lugar, estão as terapias que têm como alvo moléculas de pontos de verificação do sistema imunológico na superfície de células tumorais e linfócitos sendo eficazes na resposta imune anti-tumoral e conduzindo a melhores resultados a longo prazo para os pacientes com uma enorme gama de tumores (HODI, *et al.*, 2010, BRAHMER, *et al.*, 2012).

Embora o rastreamento do câncer de colo de útero esteja disponível pelo SUS a todas as mulheres em idade entre 25 e 64 anos, muitas destas chegam ao INCA em estágio de câncer avançado e muitas vezes sem uma história de rastreamento adequada (LOURENCO, *et al.*, 2012, THULER, *et al.*, 2014). Infelizmente esta falha no rastreamento reflete dificuldades de acesso a cuidados médicos entre as mulheres com condições socioeconômicas mais baixas, com grau de instrução deficiente, ou que vivem em áreas onde é difícil chegar a serviços clínicos. Foi implementada recentemente pelo SUS a vacinação contra o HPV em todo o território nacional para as meninas de 9 a 13 anos de idade e que também está disponível para mulheres HIV-positivas, que provavelmente irá reduzir a incidência de câncer do colo do útero ao longo do tempo (BRASIL, 2015). Nossos achados mostram que os resultados do câncer do colo do útero foram em grande parte semelhantes em mulheres HIV positivas e HIV negativas tratadas no INCA. No entanto, pela primeira vez, nós demonstramos que as pacientes infectadas pelo HIV têm um risco elevado de recidiva de câncer do colo do útero

após alcançar uma resposta completa à terapia inicial. Contudo, pesquisas adicionais são necessárias para melhor compreensão da participação do sistema imunológico na prevenção de tais recidivas. Embora essas pacientes tenham sido tratadas em um centro de referência no tratamento de câncer, a mortalidade geral foi alta, principalmente aquela por câncer. A contribuição adicional da AIDS para a mortalidade geral, mesmo sendo relativamente pequena em nosso grupo de pacientes, destaca a necessidade de pacientes com câncer utilizarem adequadamente o tratamento antirretroviral. E, no nosso estudo tínhamos a informação de uso do antirretroviral para 55 pacientes, porém não a tínhamos de forma que pudéssemos afirmar que estes pacientes estavam em sucesso terapêutico. Por fim, as Análises conduzidas a partir desses dados geraram um artigo intitulado: *Outcomes of cervical cancer among HIV-infected and -uninfected women treated at the Brazilian National Institute of Câncer (2001-2013)*(ANEXO 2).

6.1. Limitações e potencialidades do estudo

O presente estudo possui algumas limitações que precisam ser mencionadas. A principal delas foi o número limitado de informações sobre os dados clínicos relacionados à infecção pelo HIV (CD4 e Carga viral) no prontuário das pacientes tratadas na Instituição, o limitado número de dados não nos permitiu caracterizar melhor a influência do HIV em relação ao prognóstico de câncer relacionado com a imunossupressão. Para minimizar isso acessamos os dados do |SISCEL para essas pacientes, contudo os dados se mostraram bastante limitados. Outro fator limitante importante a mencionar foi o fato de podermos ter perdido alguns pacientes HIV-positivas no estudo por não terem sido testadas para HIV. O INCA não realiza teste para detecção de HIV na rotina dos pacientes matriculados na instituição, isso dificultou bastante o acesso ao status imunológico para infecção pelo HIV de todas as pacientes matriculadas na Instituição no período do estudo, quase 40% das pacientes não foram testadas para HIV. O teste para HIV para todos os pacientes matriculados na instituição seria de extrema relevância, uma vez que o câncer tem se tornado a primeira causa de morte não relacionada à AIDS em pacientes HIV+.

Apesar das limitações listadas, este estudo configura-se de extrema relevância em oncologia e no contexto da infecção pelo HIV. Este foi o primeiro estudo a avaliar o prognóstico de câncer em mulheres HIV+ com câncer do colo do útero tratadas em uma instituição de referência no tratamento do câncer no Brasil. Um ponto forte do nosso estudo foi a possibilidade de incluir um número considerável de mulheres HIV positiva e HIV negativas, que foram tratadas para o câncer de forma padrão em um único centro de tratamento. Estas mulheres foram pareadas na maioria das características, pelo estadiamento e tratamento seguindo as recomendações internacionais (TRIMBLE, *et al.*, 2008). Isso possibilitou uma comparação homogênea da nossa população.

7. CONCLUSÕES.

As mulheres matriculadas na instituição com CCU no período do estudo foi de 8.744 mulheres.

Foram testadas para HIV 5.384 (~60%) da população de mulheres matriculadas na instituição.

Das pacientes testadas e positivas para infecção, 22 apenas confirmaram o seu status para a infecção, 34 mulheres diagnosticaram a infecção pelo HIV e

Das pacientes testadas para a infecção pelo HIV, foram positivas ao teste 91 pacientes.

As pacientes tiveram diagnóstico de câncer em idade mais jovem que os demais grupos, bem como a idade ao óbito.

As pacientes HIV-positivas foram predominantemente mais jovens solteiras e com índice massa corpórea mais baixo se comparada as pacientes HIV-negativas.

Observamos uma elevada mortalidade por câncer nas pacientes HIV positiva do nosso estudo, mesmo depois de estratificado por estágios iniciais e estágios tardios do tumor.

Nossos achados mostram que os resultados do câncer do colo do útero foram em grande parte semelhantes em mulheres HIV positivas e HIV negativas tratadas no INCA.

Nossos resultados não mostraram associação da infecção pelo HIV com a sobrevida global ou sobrevida específica por câncer, no entanto nossos resultados mostraram uma forte associação da infecção pelo HIV com a sobrevida livre de doença. Onde as pacientes HIV-positivas tiveram mais chances de recidiva se comparado as pacientes HIV-negativas.

8. REFERÊNCIAS

ABRAHAM, A. G., *et al.* **Invasive cervical cancer risk among HIV-infected women is a function of CD4 count and screening.** *J Acquir Immune Defic Syndr.* (63): e163, 2013a.

ABRAHAM, A. G., *et al.* **Invasive cervical cancer risk among HIV-infected women: a North American multicohort collaboration prospective study.** *J Acquir Immune Defic Syndr.* (62): 405-13, 2013b.

AKHTAR-DANESH, N., *et al.* **Five-year trends in mortality indices among gynecological cancer patients in Canada.** *Gynecol Oncol.* (127): 620-4, 2012.

AOKI, Y. and TOSATO, G. **Neoplastic conditions in the context of HIV-1 infection.** *Curr HIV Res.* (2): 343-9, 2004.

ARRON, S. T., *et al.* **Melanoma Outcomes in Transplant Recipients With Pretransplant Melanoma.** *Dermatol Surg.* (42): 157-66, 2016.

BALA, A., *et al.* **Total shoulder arthroplasty in patients with HIV infection: complications, comorbidities, and trends.** *J Shoulder Elbow Surg.* 2016.

BARRE-SINOUSSE, F., *et al.* **Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).** *Science.* (220): 868-71, 1983.

BRAHMER, J. R., *et al.* **Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer.** *N Engl J Med.* (366): 2455-65, 2012.

BRANDAO VDA, C., *et al.* **Frequency and types of human papillomavirus among pregnant and non-pregnant women with human immunodeficiency virus infection in Recife determined by genotyping.** *Mem Inst Oswaldo Cruz.* (104): 755-63, 2009.

BROOKS, J. T., *et al.* **HIV-associated opportunistic infections--going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines.** *Clin Infect Dis.* (48): 609-11, 2009.

CASTILHO, J. L., *et al.* **HIV and cancer: a comparative retrospective study of Brazilian and U.S. clinical cohorts.** *Infect Agent Cancer.* (10): 4, 2015.

CDC, **Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California.** D. O. H. A. H. SERVICES. EUA. Centers for Disease Control. 1981a.

CDC, **Pneumocystis Pneumonia — Los Angeles**. U.S DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. EUA. Morbidity and Mortality weekly report,1981b.

CDC, 2014a. **Antiretroviral Therapy**. EUA. <https://aidsetc.org/guide/antiretroviral-therapy>, 01/09/2016.

CDC, 2014b. **HIV Classification: CDC and WHO Staging Systems**. EUA. <https://aidsetc.org/guide/hiv-classification-cdc-and-who-staging-systems>, 01/09/2016.

CHARLSON, M. E. and SAX, F. L. **The therapeutic efficacy of critical care units from two perspectives: a traditional cohort approach vs a new case-control methodology**. J Chronic Dis. (40): 31-9, 1987.

CHATURVEDI, A. K., *et al*. **Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS**. J Natl Cancer Inst. (101): 1120-30, 2009.

CHEUNG, M. C., *et al*. **AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy**. Oncologist. (10): 412-26, 2005.

CHOUDHURY, S. A., *et al*. **Higher Prevalence of Human Papillomavirus-Related Cervical Precancerous Abnormalities in HIV-Infected Compared to HIV-Uninfected Women**. J Natl Med Assoc. (108): 19-23, 2016.

CLIFFORD, G. M., *et al*. **Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy**. J Natl Cancer Inst. (97): 425-32, 2005.

COFFIN, J., *et al*. **What to call the AIDS virus?** Nature. (321): 10, 1986.

COFFIN, J. M., *et al*. **The Interactions of Retroviruses and their Hosts**. In: J. M. Coffin, *et al*. **Retroviruses**. Cold Spring Harbor (NY): 1997.

COGHILL, A. E., *et al*. **Contribution of HIV infection to mortality among cancer patients in Uganda**. AIDS. (27): 2933-42, 2013.

COGHILL, A. E., *et al*. **Elevated Cancer-Specific Mortality Among HIV-Infected Patients in the United States**. J Clin Oncol. (33): 2376-83, 2015.

DAL MASO, L., *et al*. **Non-Hodgkin lymphoma among young adults with and without AIDS in Italy**. Int J Cancer. (93): 430-5, 2001.

DE COCK, K. M., *et al*. **Trends in global health and CDC's international role, 1961-2011**. MMWR Suppl. (60): 104-11, 2011.

- DE MARTEL, C., *et al.* **Cancers attributable to infections among adults with HIV in the United States.** AIDS. (29): 2173-81, 2015.
- DE VILLIERS, E. M., *et al.* **Classification of papillomaviruses.** Virology. (324): 17-27, 2004.
- DENNY, L. A., *et al.* **Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression.** Vaccine. (30 Suppl 5): F168-74, 2012.
- ENGELS, E. A., *et al.* **Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States.** Int J Cancer. (123): 187-94, 2008.
- FAUCI, A. S. and MARSTON, H. D. **Ending the HIV-AIDS Pandemic--Follow the Science.** N Engl J Med. (373): 2197-9, 2015.
- FDA, 2016. **Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection.** EUA. <http://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HIVAIDS/Treatment/ucm118915.htm>, 05/09/2016,
- FRIEDMAN-KIEN, A. E. **Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men.** J Am Acad Dermatol. (5): 468-71, 1981.
- FURMAN, P. A., *et al.* **Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase.** Proc Natl Acad Sci U S A. (83): 8333-7, 1986.
- GALLO, R. C., *et al.* **Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS.** Science. (224): 500-3, 1984.
- GOTTLIEB, M. S., *et al.* **Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency.** N Engl J Med. (305): 1425-31, 1981.
- GUIGUET, M., *et al.* **Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study.** Lancet Oncol. (10): 1152-9, 2009.
- HELLEBERG, M., *et al.* **Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study.** Clin Infect Dis. (56): 727-34, 2013.
- HO, D. D., *et al.* **Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection.** Nature. (373): 123-6, 1995.
- HODI, F. S., *et al.* **Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.** N Engl J Med. (363): 711-23, 2010.

INCA, **Incidência de Câncer no Brasil**. C. d. P. e. Vigilância. Brasil. Ministério Da Saúde Instituto Nacional De Câncer José Alencar 2015.

LIFSON, A. R., *et al.* **Smoking-related health risks among persons with HIV in the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy clinical trial**. Am J Public Health. (100): 1896-903, 2010.

LOURENCO, A. V., *et al.* **Why are women with cervical cancer not being diagnosed in preinvasive phase? An analysis of risk factors using a hierarchical model**. Int J Gynecol Cancer. (22): 645-53, 2012.

MAARTENS, G., *et al.* **HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention**. Lancet. (384): 258-71, 2014.

MAAS, J. J., *et al.* **Body mass index course in asymptomatic HIV-infected homosexual men and the predictive value of a decrease of body mass index for progression to AIDS**. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. (19): 254-9, 1998.

MAGODORO, I. M., *et al.* **A cross-sectional, facility based study of comorbid non-communicable diseases among adults living with HIV infection in Zimbabwe**. BMC Res Notes. (9): 379, 2016.

MARCUS, J. L., *et al.* **Survival among HIV-infected and HIV-uninfected individuals with common non-AIDS-defining cancers**. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. (24): 1167-73, 2015.

MARQUES, E. Q., *et al.* Colo de útero. In: S. B. D. O. Clinica. **Manual de Condutas Clínicas em Oncologia**. Brasil: Gráfica e Editora O Lutador, 2011. p. 75-90.

MBULAITEYE, S. M., *et al.* **Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS**. J Acquir Immune Defic Syndr. (32): 527-33, 2003.

MINISTERIO DA SAÚDE, **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV**. D. d. DST/Aids. Brasil. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. 2008.

MINISTÉRIO DA SAUDE, 2016. **História da aids**. Ministerio / Brasil, Brasília. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/2010/257>, Acesso em: 29/08/2016, às 16:50.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. D. d. D. A. e. H. Virais. Brasília. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a. **HIV/aids Formas de contágio.** <http://www.aids.gov.br/pagina/formas-de-contagio>, 08/09/2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, **Nota Informativa Conjunta 01/2015 CGPNI/DEVIT-DST/AIDS/SMS/MS.** D. d. DST/Aids. Brasília. Ministerio da Saúde. 2015b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016. **AIDS.** Brasil. <http://www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais>, 01/09/2016.

MINKOFF, H., *et al.* **Relationship between smoking and human papillomavirus infections in HIV-infected and -uninfected women.** *J Infect Dis.* (189): 1821-8, 2004.

MUYANJA, D., *et al.* **High Prevalence of Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease Risk Among People with HIV on Stable ART in Southwestern Uganda.** *AIDS Patient Care STDS.* (30): 4-10, 2016.

NEUMANN, F., *et al.* **Risk of second primary cancer after a first potentially-human papillomavirus-related cancer: A population-based study.** *Prev Med.* (90): 52-58, 2016.

NEWTON, R., *et al.* **Infection with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) and human immunodeficiency virus (HIV) in relation to the risk and clinical presentation of Kaposi's sarcoma in Uganda.** *Br J Cancer.* (89): 502-4, 2003.

NYAGOL, J., *et al.* **The effects of HIV-1 Tat protein on cell cycle during cervical carcinogenesis.** *Cancer Biol Ther.* (5): 684-90, 2006.

PAISIBLE, A. L., *et al.* **HIV infection, cardiovascular disease risk factor profile, and risk for acute myocardial infarction.** *J Acquir Immune Defic Syndr.* (68): 209-16, 2015.

PALELLA, F. J., JR., *et al.* **Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study.** *J Acquir Immune Defic Syndr.* (43): 27-34, 2006.

PIKETTY, C., *et al.* **High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse.** *Ann Intern Med.* (138): 453-9, 2003.

POWLES, T., *et al.* **Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection.** *J Clin Oncol.* (27): 884-90, 2009.

QI, Z., *et al.* **Human papillomavirus (HPV) infection and the risk of esophageal squamous cell carcinoma.** *Dis Esophagus.* (26): 61-7, 2013.

RAMJEE, G., *et al.* **Individual and Population Level Impact of Key HIV Risk Factors on HIV Incidence Rates in Durban, South Africa.** *PLoS One.* (11): e0153969, 2016.

SAUVAGET, C., *et al.* **Prevalence and determinants of high-risk human papillomavirus infection in middle-aged Indian women.** Sex Transm Dis. (38): 902-6, 2011.

SCHACHE, A. G., *et al.* **HPV-related oropharyngeal cancer in the United Kingdom: an evolution in understanding of disease etiology.** Cancer Res. 2016.

SELLORS, J. W., *et al.* **Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women.** CMAJ. (168): 421-5, 2003.

SHEPHERD, L., *et al.* **Infection-related and -unrelated malignancies, HIV and the aging population.** HIV Med. (17): 590-600, 2016.

SHIELS, M. S., *et al.* **Cancer burden in the HIV-infected population in the United States.** J Natl Cancer Inst. (103): 753-62, 2011.

SHISANA, O., *et al.* **Does marital status matter in an HIV hyperendemic country? Findings from the 2012 South African National HIV Prevalence, Incidence and Behaviour Survey.** AIDS Care. (28): 234-41, 2016.

SIGEL, K., *et al.* **Cancer screening in patients infected with HIV.** Curr HIV/AIDS Rep. (8): 142-52, 2011.

SILVERBERG, M. J., *et al.* **HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause.** AIDS. (23): 2337-45, 2009.

SIMONDS, H. M., *et al.* **Completion of and early response to chemoradiation among human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients with locally advanced cervical carcinoma in South Africa.** Cancer. (118): 2971-9, 2012.

SIMONDS, H. M., *et al.* **HIV Status and Acute Hematologic Toxicity Among Patients With Cervix Cancer Undergoing Radical Chemoradiation.** Int J Gynecol Cancer. (25): 884-90, 2015.

SPINA, M., *et al.* **Neoplastic complications of HIV infection.** Ann Oncol. (10): 1271-86, 1999.

SPIRA, A. I., *et al.* **Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques.** J Exp Med. (183): 215-25, 1996.

SUNEJA, G., *et al.* **Disparities in cancer treatment among patients infected with the human immunodeficiency virus.** Cancer. (122): 2399-407, 2016.

TANAKA, L. F., *et al.* **Risk for cancer among people living with AIDS, 1997-2012: the Sao Paulo AIDS-cancer linkage study.** Eur J Cancer Prev. 2017a.

TANAKA, L. F., *et al.* **Trends in the incidence of AIDS-defining and non-AIDS-defining cancers in people living with AIDS: a population-based study from Sao Paulo, Brazil.** Int J STD AIDS. 956462417692924, 2017b.

THULER, L. C., *et al.* **[Determinants of late stage diagnosis of cervical cancer in Brazil].** Rev Bras Ginecol Obstet. (36): 237-43, 2014.

TIRELLI, U., *et al.* **Lung carcinoma in 36 patients with human immunodeficiency virus infection. The Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors.** Cancer. (88): 563-9, 2000.

TRIMBLE, E. L., *et al.* **Patterns of care for women with cervical cancer in the United States.** Cancer. (113): 743-9, 2008.

UNAIDS, **The Gap Report.** 2015

VAISHNAV, Y. N. and WONG-STAAAL, F. **The biochemistry of AIDS.** Annu Rev Biochem. (60): 577-630, 1991.

VAN DER SANDE, M. A., *et al.* **Body mass index at time of HIV diagnosis: a strong and independent predictor of survival.** J Acquir Immune Defic Syndr. (37): 1288-94, 2004.

VINODHINI, K., *et al.* **Prevalence of high-risk HPV and associated risk factors in cases of cervical carcinoma in Tamil Nadu, India.** Int J Gynaecol Obstet. (119): 253-6, 2012.

WANG, W. L., *et al.* **Predictors for postoperative esophageal stricture after balloon-based radiofrequency ablation for early esophageal squamous neoplasia: a multicenter validation study.** Therap Adv Gastroenterol. (9): 257-64, 2016.

WEI, L., *et al.* **Tobacco exposure results in increased E6 and E7 oncogene expression, DNA damage and mutation rates in cells maintaining episomal human papillomavirus 16 genomes.** Carcinogenesis. (35): 2373-81, 2014.

WEINBERGER, A. H., *et al.* **Gender differences in self-reported withdrawal symptoms and reducing or quitting smoking three years later: A prospective, longitudinal examination of U.S. adults.** Drug Alcohol Depend. (165): 253-9, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, **Who case definitions of hiv for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of hiv-related disease in adults and children.** H. A. Programme. France. 2007.

9. APÊNDICE

9.1. Instrumento de coleta de dados no prontuário

Pesquisa “Efeito da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana no Prognóstico de câncer em mulheres com câncer de colo uterino no INCA”.

IDENTIFICAÇÃO

Prontuário (PRONTUÁRIO) _____

Data matrícula (DATAMATR) _____/_____/_____

Data nascimento (DATANASCI) _____/_____/_____

Raça/Cor/Etnia: (1) branca (2) preta (3) amarela (4) parda (5) indígena (9) sem informação

Estado civil (ESTCIVIL)(1) casado (2) companheiro (3) divorciado / separado (4) viúvo (5) solteiro (9) sem informação

Escolaridade (NIVELESCOL) (1) analfabeto (3) 1º completo (5) 2º completo (7) superior completo

(2) 1º incompleto (4) 2º incompleto (6) superior incompleto (9) sem informação

Consumo de álcool ao diagnóstico (ETILISDIAG)(1) sim _____ (2) ex- Etilista _____ (3) não (9) sem informação

Consumo de tabaco ao diagnóstico (TABACODIAG) (1) sim _____ (2) ex-fumante _____ (3) não (9) sem informação

ESTADIAMENTO CLÍNICO

Estadiamento clínico (CLINEST) FIGO (1) IA (4) IB (7) IIA (9) IIIA
(11) IVA (2) IA1 (5) IB1 (8) IIB (10) IIIB
(12) IVB (3) IA2 (6) IB2
(99) sem informação

Metodos de estadiamento clínico (METAESTADIO)(1) clínico (2) imagem (3) cirúrgico (9) sem informação

DADOS DE PESO E ALTURA

(1) REALIZADO

(2) NÃO REALIZADO

Altura próximo do início Tto (serviço de nutrição)(ALTURA)_____Data da coleta ____/____/____ (9) sem informação

Peso próximo do início Tto (serviço de nutrição) (PESO)____Data da coleta ____/____/____(9) sem informação

TRATAMENTO CIRÚRGICO REALIZADO

(1) REALIZADO

(2) NÃO

Data da cirurgia (DTCIRURG) _____/_____/_____

Tipo de cirurgia (TIPOCIRURG) (1) HTV (3) HTAII (5) Traquelectomia Radical
(2) HTAI (4) HTAIII (6) Exenteração pelvica
(7)

outros _____

LAUDO HISTOPATOLÓGICO

DATA DO LAUDO ___ / ___ /

Tipo histológico (TPHISTOL)(1) Carcinoma Escamoso Celular (CEC) (3) Carcinoma Adenoescamoso (9)
sem informação

(2) Adenocarcinoma (8) outros _____

Linfonodos retirados (LFNRETIRAD) _____ (888) Não se aplica/Não realizou

Linfonodos positivos (LFNPOSIT) _____ (888) Não se aplica/Não realizou

Grau de Diferenciação (GRAUDIF) (1) GI (3) GIII (5) Indeterminado
(2) GII (4) Indiferenciado

TRATAMENTO ADJUVANTE REALIZADO	(1) REALIZADO	(2) NÃO REALIZADO
--------------------------------	-----------------	---------------------

Quimioterapia Adjuvante (QTADJ) (1) sim (2) associada a radioterapia (3) não

Tipo de QT (TIPOQTADJ) _____

Nº ciclos (QTADJCICLO) ___ **Data inic QT ADJ (DTINIQTADJ)** ___ / ___ / ___ **Data término QT ADJ (DTTERQTADJ)** ___ / ___ / ___

Radioterapia Adjuvante (RXTADJ) (1) sim (2) não

Nº de sessões (RXTADJSESSOES) _____ **Dose (RXTADJDOSE)** _____

Data início RXT ADJ (DTINIRXTADJ) ___ / ___ / ___ **Data término RXT ADJ (DTTERRXTADJ)** ___ / ___ / ___

Braquiterapia Adjuvante (BRAQUIADJ) (1) sim (2) não

Nº de sessões (BRAQUIADJSESSOES) _____ **Dose (BRAQUIADJDOSE)** _____

Data início BRAQUI ADJ (DTINIBRAQUIADJ) ___ / ___ / ___ **Data término BRAQUI NEO (DTTERBRAQUIADJ)** ___ / ___ / ___

RESPOSTA À 1ª LINHA DE TRATAMENTO (RESPOSTPRIMEIROTRAT)

(1) Resposta completa

(2) Resposta incompleta

(3) Não Respondeu

(8) Não se aplica (não tratou)

RECIDIVA E METASTASE A DISTÂNCIA

Recidiva central/cupula vaginal (RECIDCENTRAL) (1) sim (2) não **Dt da recid central (DTRECIDCENTRAL)** ___ / ___ / ___

Recidiva pélvica/linfonodal (RECIDPELVIC) (1) sim (2) não **Dt da recid pelvica (DTRECIDPELVIC)** ___ / ___ / ___

1ª Metástase a distância (METADIST1)(1) linfonodos paraórticos (3) pleura (5) osso

(7) encéfalo

(2) peritônio (4) pulmão (6) fígado

(8) não

Dt 1ª metástase a distância (DTMETADIST1) ___ / ___ / ___

2ª Metástase a distância (METADIST2)(1) linfonodos paraórticos (3) pleura (5) osso (7)

encéfalo

(2) peritônio (4) pulmão (6) fígado (8)

não

Dt 2ª metástase a distância (DTMETADIST2) ___ / ___ / ___

3ª Metástase a distância (METADIST3) (1) linfonodos paraórticos (3) pleura (5) osso
 (7) encéfalo (2) peritôneo (4) pulmão (6) fígado
 (8) não

Dt 3ª metástase a distância (DTMETADIST3) ___/___/___

2ª LINHA DE TRATAMENTO (1) REALIZADO (2) NÃO REALIZADO

Quimioterapia (QTSECONDTRET) (1) sim (2) não
Data de início QT (DTINIQTSECONDTRET) ___/___/___ **Data de término QT (DTTERQTSECONDTRET)**
 ___/___/___

Radioterapia (RXTSECONDTRET) (1) sim (2) não
Data de início Rxt (DTINIRXTSECONDTRET) ___/___/___ **Data de término Rxt (DTERRXTSECONDTRET)**
 ___/___/___

Braquiterapia (BRAQSECONDTRET) (1) sim (2) não **Data início Braquiterapia**
(DTINIBRCSECONDTRET) ___/___/___ **Data término Braq(DTTERBRCSECONDTRET)** ___/___/___

TRATAMENTO PALIATIVO (1) REALIZADO (2) NÃO REALIZADO

Quimioterapia (QTPALIATIVA) (1) sim (2) não
Data de início QT paliativa (DTINIQTPALI) ___/___/___ **Data de término QT paliativa (DTTERMQTPALI)**
 ___/___/___

Radioterapia (RXTPALIATIVA) (1) sim (2) não
Data de início Rxt paliativa (DTINIRXTPALI) ___/___/___ **Data de término Rxt paliativa (DTTERMRXTPALI)**
 ___/___/___

Braquiterapia (BRAQUIPALI) (1) sim (2) não
Data início Braq paliativa (DTINIBRAQUIPALI) ___/___/___ **Data término Braq paliativa(DTTERBRAQUIPALI)**
 ___/___/___

HISTÓRICO DE HIV (1) SIM (8) NAO SE APLICA (9) SEM INFORMAÇÃO

Diagnóstico de HIV no INCA (DTHIVINCA) (1) sim (2) não
Data do diagnóstico de HIV (DTHIV) ___/___/___ (9) sem informação

Tratamento antirretroviral (TTOHIV) (1) sim (2) não (9) sem
 informação

Data do início do tratamento antiretroviral (DTTTOHIV) ___/___/___

Esquema antirretroviral (ESQUEMA)

Existência de co-infecções (COINFECCAO) (1) HBV (2) HCV (3) HH8 (7) HPV (5) EBV (6) não
 Falha no tratamento (tempo, causa e/ou necessidade de interrupção do tratamento antirretroviral, conforme relato em
 prontuário físico)

EXAMES LABORATORIAS PRÓXIMO A MATRICULA E O TRATAMENTO

CD4 (9) Sem informação

1ª Contagem _____ Data ____ / ____ / ____ 4ª Contagem _____ Data
____ / ____ / ____
2ª Contagem _____ Data ____ / ____ / ____ 5ª Contagem _____ Data
____ / ____ / ____
3ª Contagem _____ Data ____ / ____ / ____ 6ª Contagem _____ Data
____ / ____ / ____

CD8 (9) Sem informação

1ª Contagem _____ Data ____ / ____ / ____ 4ª Contagem _____ Data
____ / ____ / ____
2ª Contagem _____ Data ____ / ____ / ____ 5ª Contagem _____ Data
____ / ____ / ____
3ª Contagem _____ Data ____ / ____ / ____ 6ª Contagem _____ Data
____ / ____ / ____

Carga viral (9) Sem informação

1ª Contagem _____ Data ____ / ____ / ____ 4ª Contagem _____ Data
____ / ____ / ____
2ª Contagem _____ Data ____ / ____ / ____ 5ª Contagem _____ Data
____ / ____ / ____
3ª Contagem _____ Data ____ / ____ / ____ 6ª Contagem _____ Data
____ / ____ / ____

Contagem de Hemoglobina (Reference values 11.50 – 16.40 g/dl) (9 Sem informação

1ª Contagem de hemoglobina próximo a matrícula data _____ Data ____ / ____ / ____
2ª Contagem de hemoglobina próximo ao tratamento data _____ Data ____ / ____ / ____

PERDA DE SEGUIMENTO

Óbito (OBITO) (1) sim (2) não

**Data último seguimento (DTULTSEG) ____ / ____ / ____ Data do óbito
(DTOBITO) ____ / ____ / ____**

**Motivo do óbito (MOTIVOBITO) (1) câncer avançado (2) aids (3) outras causas específicas (4) outras s
causas inespecíficas (9) sem informaçã**

Observação:

ESCALA DE COMORBIDADES DE CHARLSON

Comorbidades	(0)=não; (1)=sim; (99)=sem informação	Peso
Infarto do miocárdio (não inclui alterações do ECG sem antecedentes médicos)		1
Doença coronariana		1
Doença vascular periférica (inclui aneurisma de aorta com 6 cm ou mais)		1
Doença cerebrovascular		1
Demência		1
Doença Pulmonar Crônica (DPOC)		1
Doença do tecido conjuntivo		1
Úlcera péptica.		1
Hepatopatia leve (sem hipertensão portal, inclui hepatite crônica)		1
Diabetes mellitus sem evidência de complicações		1
Hemiplegia ou paraplegia		2
Doença renal moderada ou severa		2
Diabetes com complicações (retinopatia, nefropatia)		2
Tumor sem metástase (excluir se > 5 anos desde o diagnóstico) <u>Excluir Câncer de colo de útero</u>		2
Leucemia (aguda ou crônica)		2
Linfoma		2
Doença hepática moderada ou severa		3
Tumor sólido com metástase <u>Excluir Câncer de colo de útero</u>		6
Aids <u>Excluir Câncer de colo de útero e baseado em diagnóstico clínico</u>		6

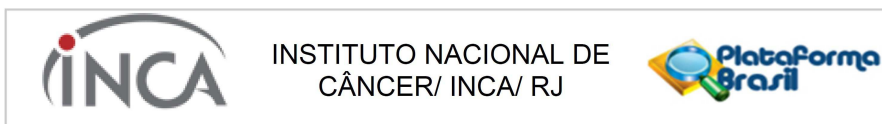
Escore da Escala de Charlson: _____

OUTRAS DOENÇAS

Tuberculose (BK)	(1) sim	(2) não	Data: ___ / ___ / ___
Sarcoma de Kaposi (SARCOMA)	(1) sim	(2) não	Data: ___ / ___ / ___
Linfoma (LINFOMA)	(1) sim	(2) não	Data: ___ / ___ / ___
Neurotoxoplasmose (NEUROTOX)	(1) sim	(2) não	Data: ___ / ___ / ___
Histoplasmose (HISTOPLAS)	(1) sim	(2) não	Data: ___ / ___ / ___
Pneumonia (PNEUMONIA)	(1) sim	(2) não	Data: ___ / ___ / ___
Pneumocistose (PNEUMOCIST)	(1) sim	(2) não	Data: ___ / ___ / ___
Herpes Zoster (HERPES)	(1) sim	(2) não	Data: ___ / ___ / ___
Citomegalovirus (CITOMEGA)	(1) sim	(2) não	Data: ___ / ___ / ___
Outros (OUTROS) _____			Data: ___ / ___ / ___

ANEXO 1

Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil epidemiológico e oncológico dos pacientes HIV+ no INCA

Pesquisador: Esmeralda Augusta Jardim Machado Soares

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 25445414.7.0000.5274

Instituição Proponente: Coordenação de Pesquisa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 637.891

Data da Relatoria: 04/06/2014

Apresentação do Projeto:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP-INCA Nº 551.266 de 24 de fevereiro de 2014.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP-INCA Nº 551.266 de 24 de fevereiro de 2014.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP-INCA Nº 551.266 de 24 de fevereiro de 2014.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP-INCA Nº 551.266 de 24 de fevereiro de 2014.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP-INCA Nº 551.266 de 24 de fevereiro de 2014.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se da análise das respostas às pendências do Parecer Consubstanciado de número 612.502, datado de 10 de Abril de 2014.

Pendência1: 1) Quanto ao Projeto de Pesquisa (documento "Projeto Principal HIV e Câncer.pdf")

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 637.891

postado em 03-02-14):

Item 1.1:

Tamanho da população:

Na Plataforma Brasil e no projeto de pesquisa, o número amostral foi indicado como 30 mil pacientes. No entanto, de acordo com o escrito no item "Tamanho da população", o número amostral será menor pois irá apenas considerar os pacientes com indicação de teste de diagnóstico para infecção por HIV. Por favor, revisar essa informação e indicar apenas o número dos pacientes que terão efetivamente os dados coletados.

Caso esteja prevista a realização de uma associação nas análises estatísticas e para isso seja necessário o número amostral de 30 mil pacientes, descrever na metodologia e revisar o período de coleta de dados relatado, o qual seria muito curto para o extenso trabalho a ser feito (para 01 ano de trabalho, seriam 82 prontuários por dia).

ANÁLISE: Pendência parcialmente atendida. Por favor, também alterar essa informação nos seguintes documentos apresentados: "Justificativa de ausência de TCLE Corrigido.pdf" e na página 33 de 34 (Anexo 2) do documento "Projeto HIV - Cancer CORRIGIDO.pdf". Nesses documentos consta: "Com base nas estimativas de pacientes matriculados por ano no INCA, calculamos que cerca de 30.000 pacientes terão seus dados clínicos incluídos na pesquisa". Adequar essa informação para o número amostral informado.

RESPOSTAS:

Item 1.1: Adequação do tamanho amostral para aproximadamente 456 pacientes, no projeto de pesquisa corrigido na página 33 de 34 e também na justificativa de ausência do TCLE corrigido.

Item 1.2: Adequação da citação referente à resolução do CNS (466/2012) na justificativa de ausência de TCLE corrigido.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Pendência 2: 1) Quanto ao Projeto de Pesquisa (documento "Projeto Principal HIV e Câncer.pdf" postado em 03-02-14):

1.2 - Na página 27 de 34, lê-se "Este projeto foi desenvolvido seguindo as normas estabelecidas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em pesquisa". A Res. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) foi revogada pela Resolução 466 de dezembro de 2012. A resolução 196/96 também é citada no Anexo 2 (justificativa para ausência do TCLE). Solicita-se, portanto,

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 637.891

alterar esta informação quando pertinente.

RESPOSTA: Atualização da resolução do CNS (466/2012) tanto no projeto de pesquisa, na página 27 de 34 quanto na Plataforma Brasil, no item "detalhamento do estudo" e no TCLE.

ANÁLISE: Pendência parcialmente atendida. No documento apresentado "Justificativa de ausência de TCLE Corrigido.pdf" a referência à Resolução CNS nº 466/12 é feita, no entanto, a citação referente à resolução condiz com a Resolução CNS nº196/96: "nos casos em que seja impossível registrar o consentimento livre e esclarecido, tal fato deve ser devidamente documentado, com explicação das causas da impossibilidade, e parecer do Comitê de Ética em Pesquisa". Por favor, fazer referência ao artigo equivalente da Resolução CNS nº466/12. Lembramos que, de acordo com o Documento das Américas (2005) e as Boas Práticas Clínicas (ICH, 1996), "O pesquisador deve estar ciente das BPC e das exigências regulatórias aplicáveis, e deve cumpri-las".

RESPOSTA:

Item 2.1: A solicitação de adequação referida no item 2.1 deste parecer 612.502, no omento será inviável atender pois, nesse momento, não temos acesso à clínica de origem de cada paciente. Entretanto, assumimos o compromisso de encaminhar um relatório ao CEP e aos diretores de cada unidade do INCA, informando as clínicas por onde os pacientes que tiveram seus dados coletados em prontuário, foram atendidos. Solicitaremos ainda, que os diretores dêem ciência aos referidos serviços.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



Continuação do Parecer: 637.891

RIO DE JANEIRO, 07 de Maio de 2014

Assinador por:
Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

Página 04 de 04

Outcomes of cervical cancer among HIV-infected and HIV-uninfected women treated at the Brazilian National Institute of Cancer

Mariana P. Ferreira^{a,*}, Anna E. Coghill^{b,*}, Claudia B. Chaves^{c,d},
Anke Bergmann^{d,e}, Luiz C. Thuler^e, Esmeralda A. Soares^a,
Ruth M. Pfeiffer^b, Eric A. Engels^{b,†} and Marcelo A. Soares^{a,†}

Objective: We assessed mortality, treatment response, and relapse among HIV-infected and HIV-uninfected women with cervical cancer in Rio de Janeiro, Brazil.

Design: Cohort study of 87 HIV-infected and 336 HIV-uninfected women with cervical cancer.

Methods: Patients at the Brazilian National Institute of Cancer (2001–2013) were matched on age, calendar year of diagnosis, clinical stage, and tumor histology. Staging and treatment with surgery, radiotherapy, and/or chemotherapy followed international guidelines. We used a Markov model to assess responses to initial therapy, and Cox models for mortality and relapse after complete response (CR).

Results: Among 234 deaths, most were from cancer (82% in HIV-infected vs. 93% in HIV-uninfected women); only 9% of HIV-infected women died from AIDS. HIV was not associated with mortality during initial follow-up but was associated more than 1–2 years after diagnosis [overall mortality: stage-adjusted hazard ratio 2.02, 95% confidence interval (CI) 1.27–3.22; cancer-specific mortality: 4.35, 1.86–10.2]. Among 222 patients treated with radiotherapy, HIV-infected had similar response rates to initial cancer therapy as HIV-uninfected women (hazard ratio 0.98, 95% CI 0.58–1.66). However, among women who were treated and had a CR, HIV was associated with elevated risk of subsequent relapse (hazard ratio 3.60, 95% CI 1.86–6.98, adjusted for clinical stage).

Conclusion: Among women with cervical cancer, HIV infection was not associated with initial treatment response or early mortality, but relapse after attaining a CR and late mortality were increased in those with HIV. These results point to a role for an intact immune system in control of residual tumor burden among treated cervical cancer patients.

Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

AIDS 2017, **31**:523–531

Keywords: AIDS, cervical cancer, HIV infection, relapse, survival, treatment response

Introduction

Infection with HIV increases risk for some malignancies, including cervical cancer [1,2]. Cervical cancer is caused

by human papillomavirus (HPV), and HIV-infected women are more likely than uninfected women to develop cervical HPV infections, including those with multiple infecting HPV types (a condition associated with

^aPrograma de Oncovirologia, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, ^bDivision of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA, ^cSeção de Ginecologia Oncológica, ^dPrograma de Carcinogênese Molecular, and ^ePrograma de Pesquisa Clínica, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

Correspondence to Marcelo A. Soares, Program of Oncovirologia, Instituto Nacional de Câncer, Rua André Cavalcanti, 37–40 andar, Bairro de Fátima, 20231-050 Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Tel: +55 21 3207 6591; e-mail: masoares@inca.gov.br

* Mariana P. Ferreira and Anna E. Coghill contributed equally to the conduction of analyses.

† Eric A. Engels and Marcelo A. Soares contributed equally to the study conception and design.

Received: 3 October 2016; revised: 29 November 2016; accepted: 1 December 2016.

DOI:10.1097/QAD.0000000000001367

progression to cervical cancer); less likely to clear HPV; and more likely to progress through preneoplastic stages to develop cervical cancer [3,4]. The association between HIV and cancer is partly attributable to the effects of long-term and progressive immunosuppression [5]. HAART, available since 1996, has led to prolonged survival in HIV-infected people [6,7].

Cervical cancer causes substantial morbidity and mortality among women in developing countries [8]. It is the third most common cancer in Brazilian women, and as estimated by the Brazilian National Institute of Cancer (INCA), over 16 000 cases will be diagnosed in 2016 [9]. In Brazil, women are generally diagnosed with cervical cancer at a late stage [10,11], as many do not receive Pap smear screening due to lack of healthcare access. HPV vaccination of adolescent girls was introduced in Brazil in 2014 [12], but it will be decades before vaccination impacts cervical cancer trends.

HIV-infected cancer patients experience elevated overall mortality compared with uninfected cancer patients [13–15]. This excess is partly due to AIDS, but an adverse effect specifically on cancer outcomes is biologically plausible if an intact immune system helps control cancer after treatment. In a large registry-based study in the United States [14], HIV was associated with a non-significant 27% increase in cancer-specific mortality among women with cervical cancer. That study utilized data from cancer registries, so it could not fully assess cancer stage and treatment, and it lacked data on treatment response and relapse. In a study of cervical cancer patients in Botswana, most patients presented with advanced stage tumors [16]. Even though HIV-infected and HIV-uninfected women were equally likely to have a complete tumor response to initial treatment, HIV infection was associated with a doubling in overall mortality, and more than 97% of deaths were attributed to patients' cancer [16].

Given availability of HAART, many HIV-infected women with cervical cancer will not die from AIDS, so it is important to understand the impact of HIV on cancer outcomes. Since 1996, HIV treatment with HAART has been universally available in Brazil through the public system. In the present study, we assessed Brazilian women treated for cervical cancer at INCA during 2001–2013. HIV-infected and HIV-uninfected women were closely matched on clinical stage and cancer treatment, and both early and late cancer outcomes were evaluated.

Methods

Patients and data collection

INCA is the Brazilian national cancer center and sets guidelines for cancer prevention, treatment, and

surveillance. Initial diagnostic evaluation of cervical cancer patients in the state of Rio de Janeiro, Brazil, is conducted in basic healthcare units. Upon biopsy confirmation, patients are directed to the Gynecological Oncology Service of INCA Cancer Hospital II. At the initial appointment, a complete history and physical examination are performed, and referring to disorder specimens and reports are reviewed. Clinicians ascertain HIV infection through clinical history and, if needed, HIV serology testing.

Clinical staging of cervical cancer is determined at INCA according to International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) standards [17–19]. Laboratory and imaging exams are obtained to complement clinical staging, and patients are treated according to FIGO guidelines [17–19]. Women with local stage cancer are typically treated with surgery, or radiation and chemotherapy. Regional or distant stage cancer is treated with radiation and chemotherapy. All surgeries are performed at INCA. Chemotherapy and radiotherapy may be performed at INCA, depending on the decision of state medical authorities. Some women with advanced cancer decide, in concert with their physicians, to receive palliative care only.

All patients are followed in outpatient appointments at INCA after completion of therapy. Follow-up begins 1 month after surgery or 4 months after brachytherapy, and all patients are seen every 6 months during the first 2 years and then yearly. At these appointments, a gynecological exam is performed, a specimen is collected for vaginal cytology, and imaging is obtained to evaluate for disease recurrence. If there is suggestive evidence of recurrence or progression, suspect lesions are biopsied. After 5 years, patients without evidence of cancer relapse are discharged.

Most deaths in INCA patients are identified through routine hospital procedures. First, some patients die while undergoing treatment within INCA. Second, some deaths are reported by families to INCA's social service department. Third, when patients miss scheduled appointments, staff contact the family to determine the reason. We ascertained additional deaths ($N=23$, or 10% of all deaths) through INCA's cancer registry, which is periodically linked to the state of Rio de Janeiro's mortality records.

Of 8744 women treated for cervical cancer at INCA during 2001–2013, 5471 (62.5%) had an HIV serology test result in the hospital database. We identified 82 HIV-infected patients with positive HIV serology results in this way. We also searched for women who had CD4⁺ or HIV viral load tests performed at INCA, which identified five additional women whose HIV-infected status was confirmed by review of clinical charts. A limitation of our approach is that we missed women with HIV

documented only by clinical history or a handwritten note in the clinic chart. However, the chart review insured that no women were incorrectly assigned as HIV-infected.

For each HIV-infected cervical cancer patient, we identified up to four HIV-uninfected patients matched on histologic subtype of cancer (squamous cell carcinoma vs. adenocarcinoma), clinical stage, treatment, and age (± 5 years). We also sought to match closely on calendar year of registration (94% were matched within ± 3 years). We confirmed lack of HIV infection through chart review.

Using a structured form, we abstracted data from INCA clinical charts and the hospital database regarding demographic characteristics, clinical stage, and treatment. We recorded tobacco and alcohol use based on standardized data collected at INCA registration (information included current, previous, or no use, but not specific burden). We linked HIV-infected women to the Ministry of Health HIV database to obtain CD4⁺ cell counts measured at outside laboratories covered by the Brazilian public health system.

The study was approved by the INCA Ethics Committee (no. 637.891).

Statistical analyses

We assessed predictors of overall mortality and cancer-specific mortality using Cox models. The timescale was time since cervical cancer diagnosis. Women were followed from INCA registration (delayed entry was utilized to account for any lag between diagnosis and registration) until the earliest of death, loss to follow-up, or 5 years after INCA registration. We present unadjusted hazard ratios for demographic and clinical characteristics. For the overall patient group, we assessed the associations of HIV with mortality adjusted for clinical stage. We also assessed models restricted to patients treated with surgery or radiotherapy, with follow-up beginning at initiation of that treatment. Because all women treated with surgery had local stage cancer (i.e. stage I), stage adjustment was not done. Regression models for patients treated with radiotherapy were adjusted for clinical stage (categorized as IA/IB1, IB2/II, III, and IVA/IVB) and, as a time-dependent covariate, administration of brachytherapy. We detected a possible interaction of HIV and time since diagnosis (i.e. nonproportionality), so we used $\log(-\log)$ plots to identify separate early and late follow-up periods for analysis.

In addition, we fit multistate Markov models to assess the impact of HIV on initial treatment response, limited to women treated with radiotherapy (with or without chemotherapy). This approach allowed us to consider multiple outcomes of interest, including those for which the exact onset was not known exactly (interval

censoring). The models assessed transitions from the initial state 'ill with cervical cancer' to one of several outcomes: progression, cancer-specific mortality, death from other causes, and complete response (CR). For progression, follow-up started at the beginning of treatment and ended at the earliest of recurrence, death, 8 months after end of treatment, or loss to follow-up. For death outcomes and CR, follow-up started at completion of treatment and ended at the earliest of death, 8 months after end of treatment, or loss to follow-up. Cox models included terms for HIV and clinical stage and left truncation accounted for delayed entry. Although death dates were known, we did not observe exact dates for recurrence and CR, but only that they occurred before a particular visit or between two dates.

Finally, we compared risk of relapse among women who responded completely with initial therapy. Follow-up started 8 months after end of therapy (a period consistent with evaluation for CR), excluding women who died or progressed before this date. We considered relapse to occur if a patient had a relapse documented at INCA or died due to cervical cancer. Patients were followed until one of these events, loss to follow-up by INCA, or 5 years after the start of analysis (i.e. 68 months after completion of therapy), whichever occurred first. Kaplan-Meier curves were constructed estimating the proportion of relapse-free women, and Cox models were used to measure the association between HIV and relapse.

For Markov models, we used the *msm* package (R, 2.15.3) [20] to accommodate interval-censored observations. Other statistical analyses utilized SAS (version 9.3; SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) or SPSS (version 23; IBM, Armonk, New York, USA).

Results

We assessed 87 HIV-infected women and 336 HIV-uninfected women with cervical cancer. Among HIV-infected women, 43 (49%) had a CD4⁺ cell count measured prior to cancer treatment, and for those with data, the median CD4⁺ cell count closest to treatment was 263 cells/ μ l (interquartile range 137–368). Fifty-five HIV-infected women (63%) received HAART at some point during care at INCA.

Patient characteristics are presented in Table 1. By design, the two groups were matched well on age, calendar year of diagnosis, clinical stage, treatment, and histologic subtype of cervical cancer. The median age at diagnosis was 42 years. Overall, 93% of cases were squamous cell carcinomas. One-third of women (33%) presented with stage I cancer, 17% with stage II cancer, 40% with stage III cancer, and 11% with stage IV cancer.

Table 1. Characteristics of HIV-infected and HIV-uninfected patients with cervical cancer treated at the Brazilian National Institute of Cancer (2001–2013).

Characteristic	HIV-infected patients, N (%)		HIV-uninfected patients ^a , N (%)		P value
Total	87	(100)	336	(100)	
Age at registration (years)					0.71
<35	22	(25.3)	74	(22.0)	
35–49	53	(60.9)	206	(61.3)	
50+	12	(13.8)	56	(17.7)	
Calendar year of registration					0.51
2001–2005	32	(36.8)	124	(36.9)	
2006–2009	31	(35.6)	101	(30.1)	
2010–2013	24	(27.6)	111	(33.0)	
Race					0.25
White	38	(43.7)	169	(50.3)	
Nonwhite	49	(56.3)	165	(49.1)	
Clinical stage					1.00
Stage IA	12	(13.8)	48	(14.3)	
Stage IB1	12	(13.8)	47	(14.0)	
Stage IB2	4	(4.6)	16	(4.8)	
Stage II	14	(16.1)	56	(16.7)	
Stage III	35	(40.2)	134	(39.9)	
Stage IVA	4	(4.6)	16	(4.8)	
Stage IVB	6	(6.9)	19	(5.7)	
Histology					0.86
Squamous cell carcinoma	81	(93.1)	311	(92.6)	
Adenocarcinoma	6	(6.9)	25	(7.4)	
First course of cancer therapy					0.99
Surgery	24	(27.6)	95	(28.3)	
Radiation	20	(23.0)	77	(22.9)	
Radiation and chemotherapy	25	(28.7)	100	(29.8)	
None	18	(20.7)	64	(19.1)	
BMI (kg/m ²)					0.002
<25.0	33	(82.5)	110	(52.1)	
25.0–29.9	5	(12.5)	58	(27.5)	
30.0+	2	2 (5.0)	43	(20.4)	
Missing ^b	47		125		
Education					0.58
Incomplete primary school	48	(55.2)	165	(49.4)	
Primary school	25	(28.7)	102	(30.5)	
Secondary school	14	(16.1)	67	(20.1)	
Marital status					0.003
Married/with partner	20	(23.0)	142	(42.6)	
Divorced/widowed	16	(18.4)	54	(16.1)	
Single	51	(58.6)	137	(41.1)	
Missing ^b	0		3		
Tobacco use					0.25
Current/former	39	(48.8)	137	(41.6)	
None	41	(51.2)	192	(58.4)	
Missing ^b	7		7		
Alcohol use					0.41
Current/former	24	(30.8)	84	(26.2)	
None	54	(69.2)	237	(73.8)	
Missing ^b	9		15		

^aThere were four HIV-uninfected women matched to each HIV-infected woman, except three HIV-infected women had only three matches, three had two matches, and one had one match.

^bMissing values were not included in the calculations of the percentages or in the chi-square test P values.

Patients were treated on the basis of clinical stage with surgery (28%), radiation alone (23%), or radiation and chemotherapy (30%), whereas 151 patients (36%) received additional brachytherapy. Most women completed recommended treatment (70% HIV-infected women, 76% HIV-uninfected women). Due to patient preference, 19% of women received no cancer-directed therapy. Twenty-one HIV-infected women (24%) and 89 HIV-uninfected women (26%) were censored because of loss to follow-up within 5 years of INCA registration.

Fifty-eight HIV-infected and 176 HIV-uninfected women died. Among HIV-infected women, overall mortality was 324 per 1000 person-years, with 82% of deaths due to cancer (cancer-specific mortality, 266 per 1000 person-years) and 9% due to AIDS (AIDS-specific mortality, 29 per 1000 person-years). Among HIV-uninfected women, overall mortality was 209 per 1000 person-years, with 93% of deaths from cancer (cancer-specific mortality, 194 per 1000 person-years). Two-hundred and twenty-seven deaths (97% of all deaths) occurred in the first 5 years after INCA registration and were included in mortality analyses; the remaining seven deaths occurred subsequently and were not analyzed.

Predictors of overall and cancer-specific mortality are shown in Table 2. HIV infection was associated with significantly elevated overall mortality [hazard ratio 1.38, 95% confidence interval (CI) 1.02–1.87] and a non-significant elevation in cancer-specific mortality (hazard ratio 1.31, 95% CI 0.94–1.82). As expected, advanced clinical stage was strongly associated with worse overall mortality and especially cancer-specific mortality. Squamous cell carcinoma was also associated with higher overall and cancer-specific mortality than adenocarcinoma. Higher BMI, greater education, and nonsmoking status were each associated with reduced mortality in unadjusted analyses. Among HIV-infected women, availability of a CD4⁺ cell count before cancer treatment was associated with lower mortality.

As shown in Table 3, the associations of HIV infection with mortality were attenuated and NS when adjusted for clinical stage (overall mortality hazard ratio 1.29, 95% CI 0.95–1.75; cancer-specific mortality hazard ratio 1.18, 95% CI 0.85–1.65). Other variables were not significantly associated with mortality when added to these models and did not appreciably affect the hazard ratios for HIV (not shown).

Among patients treated with surgery (all of whom had stage I cancer), HIV was associated with substantially elevated overall mortality (hazard ratio 8.70, 95% CI 1.59–47.5). This result was based on few deaths (N=6), so adjustment was not possible, and because there was only one cancer death among women treated with surgery, the association of HIV with cancer-specific

Table 2. Univariate associations of patient characteristics with overall mortality and cancer-specific mortality.

Characteristic	Deaths, N	Overall mortality, HR (95% CI)	Cancer deaths, N	Cancer-specific mortality, HR (95% CI)
HIV status				
Infected	56	1.38 (1.02–1.87)	46	1.31 (0.94–1.82)
Uninfected	171	1.00 Reference	159	1.00 Reference
Age at registration (years)				
<35	54	1.00 Reference	47	1.00 Reference
35–49	142	0.97 (0.71–1.33)	132	0.98 (0.70–1.37)
50+	31	0.71 (0.46–1.11)	26	0.67 (0.42–1.09)
Calendar year of registration				
2001–2005	71	0.74 (0.53–1.03)	61	0.71 (0.50–1.01)
2006–2009	87	1.24 (0.90–1.70)	79	1.26 (0.90–1.74)
2010–2013	69	1.00 Reference	65	1.00 Reference
Race				
White	109	1.00 Reference	101	1.00 Reference
Nonwhite	117	1.02 (0.79–1.33)	103	0.99 (0.75–1.30)
Clinical stage				
Stages IA–IB1	6	0.08 (0.04–0.20)	1	0.02 (0.00–0.12)
Stages IB2–II	42	1.00 Reference	36	1.00 Reference
Stage III	134	2.75 (1.94–3.89)	123	2.91 (2.00–4.22)
Stage IV	45	5.01 (3.27–7.68)	45	5.46 (3.50–8.52)
Histology				
Squamous cell carcinoma	221	4.13 (1.84–9.31)	200	4.48 (1.85–10.9)
Adenocarcinoma	6	1.00 Reference	5	1.00 Reference
BMI (kg/m ²)				
<25.0	85	1.00 Reference	78	1.00 Reference
25.0–29.9	27	0.57 (0.37–0.88)	24	0.55 (0.35–0.86)
30.0+	13	0.37 (0.21–0.67)	13	0.39 (0.22–0.71)
Missing	102	0.98 (0.73–1.30)	90	0.96 (0.71–1.30)
Education				
Incomplete primary school	128	1.00 Reference	118	1.00 Reference
Primary school	61	0.72 (0.53–0.97)	55	0.70 (0.50–0.96)
Secondary school	37	0.65 (0.45–0.94)	31	0.61 (0.41–0.91)
Marital status				
Married/with partner	77	0.77 (0.58–1.04)	70	0.76 (0.56–1.03)
Divorced/widowed	40	1.00 (0.70–1.44)	36	0.99 (0.68–1.45)
Single	110	1.00 Reference	99	1.00 Reference
Tobacco use				
Current/former	106	1.46 (1.12–1.91)	99	1.51 (1.14–1.99)
None	114	1.00 Reference	101	1.00 Reference
Alcohol use				
Current/former	55	0.83 (0.61–1.12)	47	0.77 (0.56–1.08)
None	160	1.00 Reference	148	1.00 Reference
CD4 ⁺ cell count status, among HIV-infected women				
Available	23	0.51 (0.30–0.86)	20	0.51 (0.29–0.92)
Not available	33	1.00 Reference	26	1.00 Reference

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

mortality could not be assessed. Among patients treated with radiotherapy, HIV was not associated with significantly elevated overall or cancer-specific mortality in adjusted models (Table 3).

Associations of HIV with overall and cancer-specific mortality appeared to vary over time ($P=0.04$ and 0.12 , respectively). Based on $\log(-\log)$ plots, we divided follow-up into early and late periods, at 1 year for overall mortality and 2 years for cancer-specific mortality. HIV was not associated with either outcome in the early follow-up period (Table 3) but was associated in the late period with overall mortality (stage-adjusted hazard ratio 2.02, 95% CI 1.27–3.22) and cancer-specific mortality (4.35, 1.86–10.2).

Table 4 presents results of the Markov model examining HIV and early treatment outcomes among 218 women treated with radiotherapy (four women were missing treatment dates and could not be evaluated). HIV was not associated with progression or cancer-specific mortality, or with a decrease in CR. There were too few noncancer deaths to assess the association with HIV.

Among treated women who had a CR, 36 HIV-infected women and 168 HIV-uninfected women were alive and relapse-free 8 months after completion of therapy. Subsequently, 14 HIV-infected women and 26 HIV-uninfected women in this group relapsed. As shown in Fig. 1, HIV was associated with substantially increased risk of relapse (unadjusted hazard ratio 2.84, 95% CI

Table 3. Associations of HIV infection with overall mortality and cancer-specific mortality, overall and in patient subgroups.

Patient group	Overall mortality, HR (95% CI)	Cancer-specific mortality, HR (95% CI)
All patients, unadjusted	1.38 (1.02–1.87)	1.31 (0.94–1.82)
All patients, adjusted for clinical stage	1.29 (0.95–1.75)	1.18 (0.85–1.65)
Models stratified by cancer treatment		
Patients treated with surgery, unadjusted	8.70 (1.59–47.5)	–
Patients treated with radiation, adjusted for clinical stage, and brachytherapy	1.22 (0.82–1.82)	0.96 (0.62–1.48)
Models stratified by follow-up time, adjusted for clinical stage ^a		
Early follow-up	0.97 (0.65–1.45)	0.99 (0.69–1.42)
Late follow-up	2.02 (1.27–3.22)	4.35 (1.86–10.2)

Adjustment for clinical stage was accomplished using categories defined as stage IA/IB1, IB2/II, III, or IVA/IVB. CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

^aFor overall mortality, follow-up time was divided at 1 year after cancer diagnosis. For cancer-specific mortality, follow-up time was divided at 2 years after cancer diagnosis. See the 'Methods' section for details.

1.48–5.45; adjusted for clinical stage: hazard ratio 3.60, 95% CI 1.86–6.98).

Discussion

Brazil faces major public health challenges seen in developing nations, including a substantial burden of cervical cancer, but with resources that allow for centers of excellence in cancer care. Our study setting at INCA allowed us access to a large retrospective clinical cohort of HIV-infected and HIV-uninfected women with cervical cancer who received standard-of-care evaluation and therapy. Overall mortality appeared modestly higher among HIV-infected women, but differences in overall and cancer-specific mortality were much stronger in the period more than 1–2 years after diagnosis. Moreover, among women who had a CR to initial cancer therapy, HIV infection was associated with substantially elevated risk of subsequent cancer relapse.

There are no population-based data on the prevalence of HIV infection among cervical cancer patients in Brazil. The estimated HIV prevalence in the Brazilian general population is 0.39% [21], but there is no separate estimate for women. At INCA, we had the chance to evaluate the HIV prevalence among the almost 5500 women with cervical cancer for whom an HIV serology test was available. The rate of infection was 1.9%, approximately five-fold higher than in the general population in the country.

Overall mortality rates in our HIV-infected patient population (324 per 1000 person-years) appeared similar to that recently reported in Botswana (approximately 30% of patients deceased 1 year after diagnosis), and the majority of deaths in the patients in both countries were from cervical cancer [16]. Mortality was lower than observed in similar patients in Uganda (65% of HIV-infected women deceased 1 year after diagnosis) but still higher than in HIV-infected cervical cancer patients in the United States (138 per 1000 person-years) [13,14]. A difference in mortality between Brazilian and US cervical cancer patients is also present for HIV-uninfected women and reflects much higher mortality among Brazilian patients with late stage cervical cancer (Supplemental Table 1, <http://links.lww.com/QAD/B32>), although the reasons for the worse outcomes in this group are unclear.

In the present study, HIV infection was not associated with early cancer outcomes. There was only one early cancer-related death among women with localized cervical cancer treated with surgery. Among women treated with radiotherapy, HIV was not associated with increased progression or cancer-specific mortality, or with a decrease in CR, although the confidence limits for the hazard ratios were wide. Likewise, in Botswana HIV-infected and HIV-uninfected patients with cervical cancer were equally likely to have complete or nearly complete tumor responses [16]. These results suggest that HIV infection does not negatively affect initial control of

Table 4. Associations of HIV infection with early outcomes of cancer treatment among patients treated with radiotherapy.

	Complete response	Progression	Cancer-specific mortality	Other mortality
HIV-infected patients				
Events, <i>N</i>	17	6	9	6
HR (95% CI)	0.98 (0.58–1.66)	0.57 (0.24–2.41)	1.15 (0.55–2.41)	Did not converge
HIV-uninfected patients				
Events, <i>N</i>	81	45	34	1
HR (95% CI)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)

Results are from a Markov model (see the 'Methods' section). CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

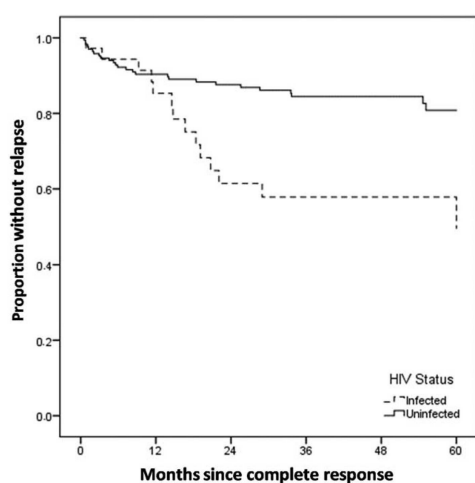


Fig. 1. Kaplan–Meier analysis of relapse among HIV-infected and HIV-uninfected patients with complete initial response to cancer therapy.

cervical cancer achieved with standard treatment approaches.

In striking contrast, however, we observed greatly elevated risk for adverse late outcomes among HIV-infected women. We assessed women documented to have an initial CR following stage-appropriate surgery and radiation. Among this group, HIV was associated with an elevated risk of cancer relapse (hazard ratio 3.60, 95% CI 1.86–6.98, adjusted for cancer stage). Similarly, in our analyses of follow-up more than 1–2 years after diagnosis, we observed two-fold to four-fold increases in overall and cancer-specific mortality with HIV. In Botswana, mortality among HIV-infected cervical cancer patients (most of which was due to cancer) appeared elevated even in women with CD4⁺ cell counts above 500 cells/ μ l but was greatly increased among patients with the lowest CD4⁺ cell counts [16].

Taken together, these results suggest that an intact immune system is important for long-term control of microscopic foci of cancer, which likely remain present in some patients who respond completely to initial therapy, and that this control is suboptimal in HIV-infected patients. At least two additional lines of evidence support this hypothesis. First, patients who have had an apparently CR to cancer treatment, including those disease-free for a number of years, can experience unexpected relapse following immunosuppression administered for solid organ transplantation [22], which would imply that their immune system had been controlling cancer at a subclinical level. Second, recently introduced therapies

that target immune checkpoint molecules on the surface of tumor cells and lymphocytes (e.g. CTLA-4, PD-1, and PD-L1) are effective at activating an antitumor immune response and lead to improved long-term outcomes for patients with a wide range of cancers [23,24].

An important limitation of our study is that there were too few women with documented CD4⁺ cell counts for us to assess the relationship between level of immunosuppression and early or late cancer outcomes. Based on limited data, most HIV-infected women in our study appeared to present with low CD4⁺ cell counts indicative of advanced HIV infection. Among HIV-infected women in our study, overall mortality was lower in those who had a CD4⁺ cell count recorded, consistent with engagement into HIV care. However, AIDS was directly responsible for only a minority (9%) of deaths in our HIV-infected patients. In Brazil, HIV-infected people are eligible for free HIV care through the public health system. HAART treatment access follows international standards, being recommended to HIV-infected individuals with CD4⁺ cell counts below 350 cells/ μ l since 1996 and to any HIV-infected person irrespective of CD4⁺ cell counts or clinical status since 2014. Currently, over 62% of the people with known HIV infection in Brazil receive antiretroviral therapy. Although the HIV-infected women included in the present study would have been eligible for HIV treatment under the national policy, the use of antiretroviral medications was likely captured incompletely in the Ministry of Health HIV database (not shown) and INCA clinical charts.

A strength of our study is that HIV-infected and HIV-uninfected patients were closely matched on most characteristics, treated at a single institution, and received evaluation and cancer care following international guidelines [17–19]. A limitation is the small number of outcomes, especially for analyses restricted according to clinical stage, treatment, or follow-up interval. In addition, our search of laboratory records in the hospital electronic database likely missed some patients known to be HIV-infected at the time of presentation to INCA, as those women may not have been tested again for HIV. Nonetheless, we confirmed the HIV status of all of the women included in our study through review of their clinic charts. Finally, our study relied on a combination of data sources to ascertain deaths. The great majority of deaths were ascertained through standard clinical follow-up procedures at INCA, which allows us to be somewhat confident regarding the cause of death. A small number of deaths were identified only through linkage with the Rio de Janeiro cancer registry. It is possible that the cause of death was misattributed in those cases, or that additional deaths were missed (e.g. if women moved out of the state of Rio de Janeiro).

Cervical cancer presents a major disease burden in Brazil [9]. Not surprisingly, we found that advanced

stage at cancer diagnosis and lower BMI (probably reflective of some degree of cancer-related cachexia) were associated with high mortality. Although preventive screening is available through the public health system, women with cervical cancer often present without a history of screening and with advanced stage disease [10,11]. This situation reflects difficulties accessing medical care among women who are poor, lack an education, or live in areas where it is difficult to reach clinical services. Brazil has recently implemented nationwide HPV vaccination for 9–13-year-old girls [12], which will likely reduce cervical cancer incidence over time.

In conclusion, we demonstrate that HIV-infected patients have an elevated risk of relapse of cervical cancer after achieving a CR to initial therapy. Additional research is needed to better understand the contribution of the immune system in preventing such relapses. Although these patients were treated at a center of excellence in cancer care, overall mortality was high, largely due to deaths from cancer. The additional contribution of AIDS to overall mortality, whereas relatively small in our patient group, highlights the need for cancer patients to utilize appropriate HAART regimens.

Acknowledgements

The study was supported by a grant under the US–Brazil Collaborative Research Program of the US National Institutes of Health and the Brazilian Ministries of Health and of Science and Technology (no. 467874/2014-0). MPF was supported through an MSc fellowship by the Brazilian Ministry of Health. C.B.C., A.B., L.C.T., E.A.S., and M.A.S. were supported by intramural resources of the Brazilian Ministry of Health. A.E.C., R.M.P., and E.A.E. were supported by the Intramural Research Program of the US National Cancer Institute.

We are indebted to the heads of the routine services at INCA that provided information and allowed data collection for this study, especially the Gynecologic Oncology Hospital II, the Information Technology section (André Cordeiro and Marcos Ferreira), the Cancer Hospital II Registry (Fernando Paiva Filho), and the Department of STD/AIDS of the Brazilian Ministry of Health (Silvana Giozza). We would also like to thank the INCA Director-General and the Healthcare Coordinator for providing clearance for the study to be conducted. Suzana Aguiar provided additional help with the database construction, organization, and codification.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- 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**:187–194.
- 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.
- Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. **Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS.** *J Natl Cancer Inst* 2009; **101**:1120–1130.
- Denny LA, Franceschi S, de Sanjose S, Heard I, Moscicki AB, Palefsky J. **Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression.** *Vaccine* 2012; **30** (Suppl 5):F168–F174.
- Guiguet M, Boue F, Cadranet J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group of the FHDH-ANRS CO4 Cohort. **Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study.** *Lancet Oncol* 2009; **10**:1152–1159.
- Detels R, Tarwater P, Phair JP, Margolick J, Riddler SA, Muñoz A, Multicenter AIDS Cohort Study. **Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis.** *AIDS* 2001; **15**:347–355.
- 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.** *N Engl J Med* 1998; **338**:853–860.
- Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al., Global Burden of Disease Cancer Collaboration. **The Global Burden of Cancer 2013.** *JAMA Oncol* 2015; **1**:505–527.
- Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>. [Accessed 26 May 2016].
- Thuler LC, de Aguiar SS, Bergmann A. **Determinants of late stage diagnosis of cervical cancer in Brazil.** *Rev Bras Ginecol Obstet* 2014; **36**:237–243.
- Lourenco AV, Fregnani CM, Silva PC, Latorre MR, Fregnani JH. **Why are women with cervical cancer not being diagnosed in preinvasive phase? An analysis of risk factors using a hierarchical model.** *Int J Gynecol Cancer* 2012; **22**:645–653.
- Baker ML, Figueroa-Downing D, Chiang ED, Villa L, Baggio ML, Eluf-Neto J, et al. **Paving pathways: Brazil's implementation of a national human papillomavirus immunization campaign.** *Rev Panam Salud Publica* 2015; **38**:163–166.
- Coghill AE, Newcomb PA, Madeleine MM, Richardson BA, Mutyaba I, Okuku F, et al. **Contribution of HIV infection to mortality among cancer patients in Uganda.** *Aids* 2013; **27**:2933–2942.
- 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.
- Marcus JL, Chao C, Leyden WA, Xu L, Yu J, Horberg MA, et al. **Survival among HIV-infected and HIV-uninfected individuals with common non-AIDS-defining cancers.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; **24**:1167–1173.
- Dryden-Peterson S, Bvochora-Nsingo M, Suneja G, Efsthathiou JA, Grover S, Chiyapo S, et al. **HIV infection and survival among women with cervical cancer.** *J Clin Oncol* 2016. [Epub ahead of print].
- National Comprehensive Cancer Network: Cervical cancer, version 1. 2012. Available online at <http://www.nccn.org>. [Accessed 23 April 2016].
- Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. **Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials.** *J Clin Oncol* 2008; **26**:5802–5812.
- Trimble EL, Harlan LC, Gius D, Stevens J, Schwartz SM. **Patterns of care for women with cervical cancer in the United States.** *Cancer* 2008; **113**:743–749.
- Jackson CH. **Multistate models for panel data: the msm package for R.** *J Stat Software* 2011; **38**:1–28.

21. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2015 Ano IV, no. 1. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Brasília. http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58534/boletim_aids_11_2015_web_pdf_19105.pdf. [Accessed 22 November 2016].
22. Arron ST, Raymond AK, Yanik EL, Castenson D, McCulloch CE, Clarke CA, *et al.* **Melanoma outcomes in transplant recipients with pretransplant melanoma.** *Dermatol Surg* 2016; **42**:157–166.
23. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, *et al.* **Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer.** *N Engl J Med* 2012; **366**:2455–2465.
24. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, *et al.* **Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.** *N Engl J Med* 2010; **363**:711–723.

ANEXO 3

Tabela 1. CDC - Sistema de Classificação para Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV

CD4 Categorias de contagem de células	Categorias Clínicas		
	A Assintomático, Agudo HIV, ou PGL **	B* Condições Sintomáticas, não A ou C	C# Condições indicadoras de aids
(1) ≥ 500 cells/ μ L	A1	B1	C1
(2) 200-499 cells/ μ L	A2	B2	C2
(3) < 200 cells/ μ L	A3	B3	C3
Abreviaturas: PGL = linfadenopatia generalizada persistente **			

* Condições Sintomáticas da Categoria B

As condições sintomáticas da categoria B são definidas como condições sintomáticas que ocorrem em um adolescente ou adulto infectado pelo HIV que satisfaçam pelo menos um dos seguintes critérios:

- São atribuídos à infecção pelo HIV ou indicam um defeito na imunidade mediada por células.
- São considerados como tendo um curso clínico ou de gestão que é complicada pela infecção pelo HIV.

Exemplos incluem, mas não estão limitados a, o seguinte:

- Angiomatose bacilar
- Candidíase orofaríngea (candidíase)
- Candidíase vulvovaginal, persistente ou resistente
- Doença inflamatória pélvica (PID)
- Displasia cervical (moderada ou grave) / carcinoma cervical in situ
- Leucoplasia pilosa, oral
- Herpes zoster (herpes zoster), envolvendo dois ou mais episódios ou pelo menos um dermatoma

- púrpura trombocitopénica idiopática
- Sintomas constitucionais, tais como febre ($> 38,5^{\circ}\text{C}$) ou diarreia com duração > 1 mês
- Neuropatia periférica.

Condições do Indicador de Aids da Categoria C

- Pneumonia bacteriana, recorrente (dois ou mais episódios em 12 meses)
- Candidíase dos brônquios, da traquéia ou dos pulmões
- Candidíase esofágica
- Carcinoma cervical invasivo, confirmado por biópsia
- Coccidioidomicose, disseminada ou extrapulmonar
- Criptococose extrapulmonar
- Criptosporidiose crônica intestinal (> 1 mês de duração)
- Doença de citomegalovírus (que não fígado, baço ou nós)
- Encefalopatia, relacionada com o HIV Herpes simplex:
- úlceras crônicas (> 1 mês de duração), ou bronquite, pneumonite ou esofagite
- Histoplasmose, disseminada ou extrapulmonar
- Isosporiase, intestinal crônica (duração > 1 mês)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma, Burkitt, imunoblástico ou sistema nervoso central primário
- Complexo de Mycobacterium avium (MAC) ou Mycobacterium kansasii, disseminado ou extrapulmonar
- Mycobacterium tuberculosis pulmonar ou extrapulmonar
- Mycobacterium, outras espécies ou espécies não identificadas, disseminadas ou extrapulmonares
- Pneumocystis jiroveci (anteriormente carinii) pneumonia (PCP)
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML)
- Septicemia por Salmonella, recorrente (não tifóide)
- Toxoplasmose do cérebro
- Síndrome de desperdício causada pelo HIV (perda involuntária de peso $> 10\%$ do peso corporal inicial) associada a diarreia crônica (duas ou mais fezes soltas por dia durante ≥ 1 mês) ou fraqueza crônica e febre documentada durante ≥ 1 mês

Tabela 2. Estadiamento clínico de HIV / AIDS da OMS para adultos e adolescentes

Infecção primária por HIV	<ul style="list-style-type: none"> • Assintomático • Síndrome retroviral aguda
Estágio clínico 1	<ul style="list-style-type: none"> • Assintomático • Linfadenopatia generalizada persistente
Estágio clínico 2	<ul style="list-style-type: none"> • Perda de peso inexplicável moderada (<10% do peso corporal presumido ou medido) • Infecções respiratórias recorrentes (sinusite, amigdalite, otite média e faringite) • Herpes zoster • Queilite angular • Ulceração oral recorrente • Erupções pruriginosas papulares • Dermatite seborréica • Infecções fúngicas ungueais
Estágio clínico 3	<ul style="list-style-type: none"> • Perda de peso grave inexplicada (> 10% do peso corporal presumido ou medido) • Diarréia crônica inexplicável por mais de 1 mês • Febre persistente e inexplicável durante > 1 mês (> 37,6 ° C, intermitente ou constante) • Candidíase oral persistente (candidíase) • Leucoplasia pilosa oral • Tuberculose pulmonar (corrente) • Infecções bacterianas graves presumidas (por exemplo, pneumonia, empiema, piomiosite, infecção óssea ou articular, meningite, bacteremia) • Estomatite ulcerosa necrosante aguda, gengivite ou periodontite • Anemia inexplicada (hemoglobina <8 g / dL) • Neutropenia (neutrófilos <500 células / μL) • Trombocitopenia crônica (plaquetas <50.000 células / μL)
Estágio clínico 4	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de desperdício de HIV, conforme definido pelo CDC (ver Tabela 1, acima) • Pneumocystis pneumonia • Pneumonia bacteriana grave recorrente • Infecção crônica do herpes simples (orolabial, genital ou anorretal durante > 1 mês ou herpes visceral em qualquer local) • Candidíase esofágica (ou candidíase de traquéia, brônquios ou pulmões) • Tuberculose extrapulmonar • Sarcoma de Kaposi • Infecção por citomegalovírus (retinite ou infecção de outros órgãos) Central nervous

Tabela 2. Estadiamento clínico de HIV / AIDS da OMS para adultos e adolescentes

	<p>Toxoplasmose do sistema</p> <ul style="list-style-type: none">• Encefalopatia do HIV• Criptococose extrapulmonar (incluindo meningite)• Infecção micobacteriana não tuberculosa disseminada• Leucoencefalopatia multifocal progressiva• Cândida da traqueia, brônquios ou pulmões• Criptosporidiose crônica (com diarreia)• Isosporiose crônica• Micoses disseminadas (por exemplo, histoplasmose, coccidioidomicose, peniciliose)• Bacteremia não-tifóide recorrente de Salmonella• Linfoma (linfoma cerebral ou B-não-Hodgkin)• Carcinoma cervical invasivo• Leishmaniose disseminada atípica• Nefropatia sintomática associada ao HIV• Cardiomiopatia sintomática associada ao HIV• Reativação da tripanossomíase americana (meningoencefalite ou miocardite)
--	---