

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



Dissertação: Artigo de Investigação Médica

Mestrado Integrado em Medicina

IMPACTO DA INFEÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA NO CANCRO DO PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS

Maria Sousa Resende

Orientador

Prof. Doutor António Manuel Ferreira Araújo

Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Diretor do Serviço de Oncologia Médica, Centro Hospitalar do Porto

Porto, 2016

Resumo

Introdução: O aumento da esperança média de vida dos indivíduos infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) devido à instituição da terapia anti-retrovírica condicionou uma mudança nas patologias que mais afetam este grupo. O cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) tornou-se o cancro mais frequente nestes indivíduos a seguir às doenças definidoras de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).

Objetivos: Neste estudo pretendeu-se avaliar o impacto da infeção pelo VIH no percurso natural do CPNPC.

Métodos: Foram incluídos no estudo todos os doentes diagnosticados com CPNPC entre 1 de Janeiro de 2014 a 31 de Dezembro de 2015, no Centro Hospitalar do Porto, com idades superiores a 17 anos. Foram analisadas as características demográficas e clínicas utilizando o IBM SPSS Statistics v22.0.

Resultados: Nos anos de 2014 e 2015 registaram-se 220 doentes diagnosticados com CPNPC no Centro Hospitalar do Porto (CHP) dos quais 9 (4,1%) estavam infetados com VIH no momento do diagnóstico. A idade média dos doentes era de 67,1 anos, sendo que os doentes portadores de VIH eram mais jovens que os não portadores (51,3 vs. 67,8; $p < 0,001$). O estadió de apresentação em 175 doentes (82,9%) do grupo de controlo e 6 (66,7%) do grupo experimental foi estadió III ou IV ($p = 0,200$). Não se encontraram diferenças na sobrevida mediana entre o grupo experimental e de controlo (13,9 vs. 11,5; $p = 0,669$).

Conclusões: Os indivíduos infetados pelo VIH são diagnosticados com CPNPC em idades mais jovens em estádios igualmente avançados. Não foram encontradas diferenças na sobrevida, provavelmente porque a dimensão da amostra era pequena.

Palavras-Chave: Cancro do pulmão de não pequenas células (CPNC), Vírus da Imunodeficiência Adquirida (VIH), Impacto, Prognóstico, Sobrevivência, Centro Hospitalar do Porto (CHP)

Abstract:

Introduction: The increase in average life expectancy of people infected with human immunodeficiency virus (HIV) due to the introduction of highly active antiretroviral therapy has conditioned a change in the pathologies that most affect this group. The non-small cell lung cancer (NSCLC) has become the most common cancer in these individuals following the AIDS-defining diseases.

Objectives: This study sought to assess the impact of the HIV infection in the natural course of NSCLC.

Methods: The study included all patients diagnosed with NSCLC from January 1, 2014 to December 31, 2015, at Centro Hospitalar of Porto, aged over 17 years. Demographic and clinical characteristics were analyzed using IBM SPSS Statistics v22.0.

Results: In the years 2014 and 2015 were recorded 220 patients diagnosed with NSCLC in Centro Hospitalar do Porto, 9 (4.1%) were infected with HIV at the time of diagnosis. The average age of patients was 67.1 years, while HIV patients were younger than noncarriers (51.3 vs. 67.8; $p < 0.001$). The presentation stage in 175 patients (82.9%) of the control group and 6 (66.7%) of the experimental group was stage III or IV ($p = 0.200$). No differences were found in median survival between the experimental and control group (13.9 vs. 11.5, $p = 0.669$).

Conclusions: Individuals infected with HIV are diagnosed with NSCLC at younger ages in equally advanced stages. There were no differences in survival, most probably because of the sample small size.

Keywords: Non-small cell lung cancer (NSCLC), Human Immunodeficiency Virus (HIV), Impact, Prognosis, Survival, Centro Hospitalar do Porto (CHP)

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. António Araújo pela dedicação e apoio imprescindível na elaboração deste estudo bem como ao Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar do Porto.

Ao Professor Rui Magalhães, pela ajuda prestada na análise estatística.

À minha família e amigos que estiveram sempre presentes para me apoiar durante este percurso.

Índice

Abreviaturas	1
Introdução.....	2
Métodos.....	3
Resultados.....	3
Discussão	6
Conclusão.....	8
Responsabilidades éticas	8
Conflito de interesses	8
Referências Bibliográficas	9
Anexo 1	10

Abreviaturas

ADN - Adenocarcinoma

ADNESC- Adenoescamoso

CPNPC – Cancro pulmão de não pequenas células

CPNC NOS - Cancro pulmão de não pequenas células *not otherwise specified*

DE – Doença Estável

ESCAM - Escamoso

GC- Grandes Células

LID – Lobo Inferior Direito

LIE – Lobo Inferior Esquerdo

LSD – Lobo Superior Direito

LSE – Lobo Superior Esquerdo

LMD – Lobo Médio Direito

PD – Progressão de Doença

QT - Quimioterapia

RC – Resposta Completa

RP – Resposta Parcial

RT - Radioterapia

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

TARV – Terapia Anti-retrovírica

UMA – Unidades Maço Ano

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

Introdução

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) tem sido uma prioridade de saúde pública nas últimas três décadas. Após a infecção, a replicação e integração celular do vírus resultam numa perda gradual da contagem de linfócitos CD4+ que por sua vez condiciona uma situação de imunodeficiência indicada por um número de células CD4+ inferior a 350 células / mm³. Esta condição torna o paciente vulnerável a uma variedade de infecções oportunistas e outras doenças.¹

Anteriormente à instituição da terapia antiretroviral (TARV) de alta eficácia, os cancros que afetavam os indivíduos infetados pelo VIH e que eram responsáveis pela elevada mortalidade eram maioritariamente cancros relacionados com a imunossupressão, ou seja, *Doenças Definidoras de SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)*, como o sarcoma de Kaposi, o linfoma de não-Hodgkin e o cancro do colo do útero.^{2,3} A disponibilidade da TARV, desde 1996, prolongou a sobrevivência dos indivíduos infectados pelo VIH.^{4,5} No entanto, esta foi acompanhada por um aumento na proporção de mortes por *Doenças Não Definidoras de SIDA*, nas quais se inclui o cancro do pulmão.^{2,3,6-8}

O cancro do pulmão tem sido relatado como o tumor maligno mais frequente não relacionado com o VIH/SIDA em indivíduos infectados.^{8,9} O Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC) constitui 86-94% de todos os cancros do pulmão em indivíduos infectados pelo VIH.^{10,11}

Diversos estudos têm relatado que os doentes VIH positivos apresentam um risco aumentado de cancro do pulmão,^{9,12-15} um diagnóstico em idades mais jovens,^{10,11,16} que se apresentam em estádios mais avançados^{17,18} e que têm um pior prognóstico.^{18,19} O consumo de tabaco, fator marcadamente presente nos indivíduos infectados pelo HIV, tem um papel preponderante e bem conhecido na carcinogénese do cancro do pulmão, motivo pelo qual conferirá um risco aumentado.¹³ No entanto, mesmo quando ajustada essa variável, o risco continua a ser maior nesta população quando comparado com indivíduos não infectados pelo VIH.^{12,13,17}

Outros mecanismos podem ser postulados, incluindo um papel oncogénico da infecção VIH propriamente dita, uma consequência direta da imunossupressão associada ao VIH e consequentemente relacionada com a contagem de células CD4+, lesão pulmonar resultante de infeções recorrentes, relativamente frequentes em indivíduos infectados pelo VIH ou uma susceptibilidade aumentada aos carcinogénios do tabaco, possivelmente através da instabilidade genómica.²⁰ No entanto, não existem evidências suficientes que comprovem o envolvimento desses potenciais mecanismos. Alguns dados sugerem que o produto do gene TAT do VIH possa modular a expressão de genes relacionados com o

crescimento tumoral, contudo amplificação de sequências de VIH em tecido de carcinoma do pulmão, não tem sido demonstrada.^{20, 21}

Diversos estudos sugerem haver uma relação entre a baixa contagem de células CD4+, ou seja, entre a imunossupressão característica da infeção VIH e o risco aumentado de cancro do pulmão,^{22, 23} porém outros não encontraram qualquer associação.^{12,17,19, 24} Foi ainda comprovado que um ECOG PS inferior a 2 e o uso de TARV após diagnóstico de CPNPC estavam significativamente associados a um aumento da sobrevivência no modelo multivariável.^{18, 23}

A nível nacional, que nós tenhamos conhecimento, não existe nenhuma publicação referente a esta problemática e por isso mesmo o presente estudo pretende avaliar quais os factores da infeção por VIH que acarretam um risco acrescido de CPNPC, preditores de prognóstico e taxas de sobrevivência.

Métodos

Este é um estudo de investigação, descritivo e retrospectivo. Foram incluídos no estudo todos os doentes registados com CPNPC entre 1 de Janeiro de 2014 a 31 de Dezembro de 2015, no Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar do Porto, com idades superiores a 17 anos. Para a recolha da informação sociodemográfica/clínica utilizou-se o “Formulário de Colheita de Dados” (Anexo1). Para avaliar o estado geral do doente utilizou-se a escala ECOG PS, que para efeitos de análise foi agrupada em 2 categorias: sem compromisso do estado geral (ECOG PS =0-1) e com limitação significativa da sua vida diária (ECOG PS \geq 2). Para os portadores de VIH foi também recolhida a contagem de células CD4+ e a carga viral no momento do diagnóstico.

A descrição da amostra foi realizada dividindo os doentes em portadores e não portadores de VIH. Nas comparações foram aplicados o teste Mann-Whitney (variáveis quantitativas) e o teste do qui-quadrado ou o teste exacto de Fisher (variáveis categóricas) quando apropriado. Considerou-se um valor de $p < 0.05$ para significância estatística.

A análise estatística foi realizada utilizando o IBM SPSS Statistics versão 22.0

Para a realização deste estudo foi obtida aprovação pela Comissão de Ética do CHP.

Resultados

Nos anos de 2014 e 2015 registaram-se 220 doentes diagnosticados com CPNPC no CHP, dos quais 9 (4,1%) estavam infetados com VIH no momento do diagnóstico. A idade média dos doentes era de 67,1 anos, sendo que os doentes portadores de VIH eram mais jovens que os não portadores (51,3 vs. 67,8; $p < 0,001$) (Tabela I). Cerca de três quartos de todos os doentes eram homens (75,9% vs. 77,8%).

Foram considerados apenas dois *status* na variável “Fumador”, sendo que os ex-fumadores foram considerados fumadores devido à exposição tabágica prévia. No grupo com VIH os 9 doentes (100%) e 157 doentes (74,4%) do grupo de controlo eram fumadores/ex-fumadores. No que diz respeito à carga tabágica não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo de controlo e o grupo experimental, com uma carga tabágica global média de 44,9 UMA (unidades de maço/ano) (60,4 no grupo controlo vs. 44,0 no grupo experimental).

O estágio de apresentação em 175 doentes (82,9%) do grupo de controlo e 6 (66,7%) do grupo experimental foi estágio III ou IV ($p=0,200$).

Não se encontraram diferenças na sobrevida mediana entre o grupo experimental e de controlo (13,9 vs. 11,5; $p=0,669$). No entanto comparando a mediana da sobrevida com o estado geral à apresentação verificamos que um $PS < 2$ está associado a uma sobrevida mediana de 16,2 meses enquanto que $PS \geq 2$ está associado a uma sobrevida mediana de 1,7 meses ($p=0,000$).

No que diz respeito à localização do tumor o lobo superior direito (LSD) foi a localização mais frequente (32,7%) em ambos os grupos, (31,8% no grupo de controlo vs. 55,6% grupo experimental). O adenocarcinoma foi o tipo histológico mais frequente no grupo de controlo (65,9%). No grupo experimental tanto o adenocarcinoma como o escamoso surgiram em 44,4% dos doentes.

O tratamento de 1ª linha mais frequente no grupo de controlo foram as medidas de suporte (37,1%), no grupo de controlo o tratamento de primeira 1ª mais frequente foi o tratamento combinado (33,3%).

Tendo em consideração o tipo de resposta, a Resposta Parcial (RP) foi a mais frequente no grupo de controlo (36,9%), No grupo experimental as mais frequentes foram Doença Estável (DE) (22,2%), Progressão de Doença (PD) (22,2%) e Resposta completa (RC) (22,2%). Em dois indivíduos com VIH, não houve avaliação de resposta uma vez que o tratamento de primeira linha foram as medidas de suporte.

Analisando algumas características do grupo experimental podemos verificar que 77,8% tinham uma contagem de células CD4+ ≥ 200 células/mm³ e apenas 22,2% < 200 células/mm³. A totalidade (100%) dos indivíduos do grupo experimental tinha uma carga viral < 20 mil cópias. (Tabela II).

Em relação às restantes variáveis não foram encontradas diferenças significativas. (Tabela I)

Tabela I – Características sociodemográficas e clínicas dos doentes consoante a sua condição portador ou não de VIH.

	Sem VIH	Com VIH	Valor P	Total
Idade				
Média ± Desvio Padrão	67,8 ± 11,4	51,3 ± 8,2	<0,001 ¹	67,1 ± 11,7
Sexo				
Feminino	51 (24,2%)	2 (22,2%)	1,000 ²	53 (24,1%)
Masculino	160(75,8%)	7 (77,8%)		167 (75,9%)
Fumador				
Não	54 (25,6%)	-		54 (24,5%)
Sim /Ex	157 (74,4%)	9 (100%)	0,117 ²	166 (75,5%)
UMA				
Média ± Desvio Padrão	60,4 ± 31,3	44,0 ± 11,3	0,066 ¹	44,9 ± 37,2
DPOC				
Sim	71 (33,6%)	4 (44,4%)	0,494 ²	75(34,1%)
Não	140 (66,4%)	5 (55,6)		145 (65,9%)
PS (ECOG)				
0-1	123 (58,3%)	7 (77,8%)		130 (59,1%)
≥ 2	88 (41,7%)	2(22,2%)	0,315 ²	90 (49,9%)
Estadio				
I/II	36 (17,1%)	3 (33,3%)		39 (17,7%)
III/IV	175 (82,9%)	6(66,7%)	0,200 ²	181 (82,3%)
Sobrevida (meses)				
Médiana ± Desvio Padrão	11,5 ± 1,6	13,9 ± 4,6	0,669 ³	11,5 ± 1,9
Localização				
LSD	67 (31,8)	5 (55,6%)		72 (32,7%)
LID	36 (17,1%)	2 (22,2%)		38 (17,3%)
LSE	59 (28%)	1 (11,1%)		60 (27,3%)
LIE	41 (19,4%)	-		41(18,6%)
LMD	8 (3,8%)	1 (11,1%)		9 (4,1%)
Tipo Histológico				
ADN	139 (65,9%)	4 (44,4%)		143 (65,0%)
ESCAM	49 (23,2%)	4 (44,4%)		53 (24,1%)
CPNC NOS	16 (7,6%)	-		16 (7,3%)
GC	4 (1,9%)	1 (11,1%)		5 (2,3%)
ADNESC	3 (1,4%)	-		3 (1,4%)
Tratamento 1ª Linha*				
Quimioterapia	63 (33,9%)	1 (11,1%)		64 (32,8%)
Cirurgia	14 (7,7%)	2 (22,2%)		16 (8,2 %)
Combinado	24 (12,9%)	3 (33,3%)		27 (13,8%)
Cirurgia + QT	9 (37,5%)	1 (33,3%)		10 (37,0 %)
RT +QT	15 (62,5%)	2 (66,7%)		17 (63,0%)
Radioterapia	7 (3,8%)	1 (11,1%)		8 (4,1%)
Tratamento Biológico	9 (4,8%)	-		9 (4,6%)
Medidas de Suporte	69 (37,1%)	2 (22,2%)		71 (36,4%)
Tipo de Resposta**				
RC	12 (18,5%)	2 (22,2%)		14 (18,9%)
RP	24 (36,9%)	1 (11,1%)		25 (33,8%)
DE	10 (15,4%)	2 (22,2%)		12 (16,2%)
PD	19 (29,2%)	2 (22,2%)		2 (28,4%)

¹Teste de Mann-Whitney. ²Teste exato de Fisher. ³Taxa de sobrevivência Kaplan-Meier.

* Em 25 indivíduos sem VIH o tratamento de 1ª linha não era conhecido. ** Em 146 indivíduos sem VIH o tipo de resposta não era conhecido. Em 2 indivíduos com VIH não houve avaliação de resposta uma vez que o tratamento de primeira linha foram as medidas de suporte. (RC= Resposta Completa; RP=Resposta Parcial; DE=Doença Estável; PD=Progressão de Doença).

Tabela II – Características clínicas dos indivíduos com VIH

CD4+	
<200 células/mm ³	2 (22,2%)
≥200 células/mm ³	7 (77,8%)
Carga Viral	
<20 mil cópias	9 (100%)

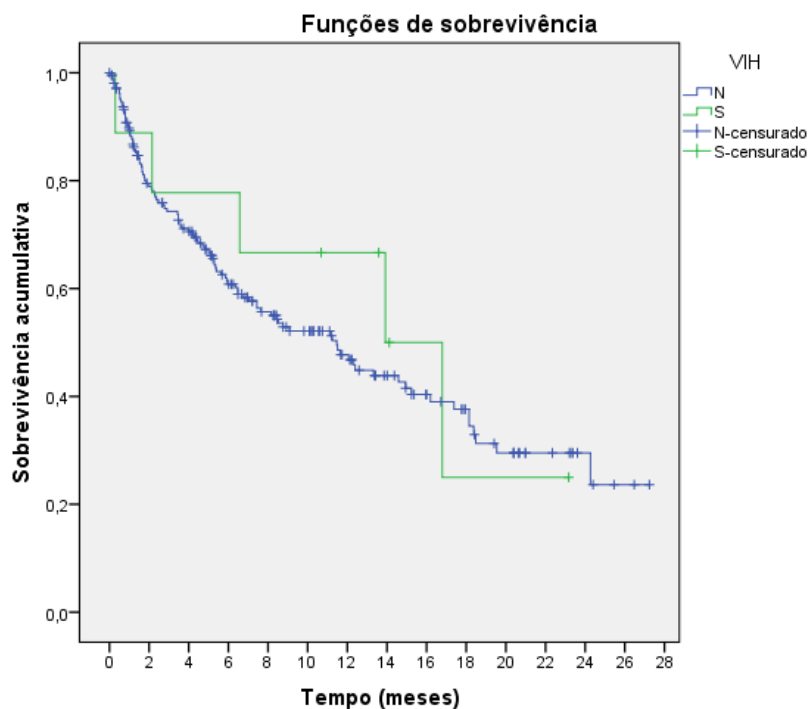


Figura 1 – Sobrevivência comparativa entre o grupo experimental e grupo de controlo. (Kaplan-Meier)

Discussão

Uma vez que as pessoas com infecção pelo VIH sobrevivem até idades mais avançadas, o cancro do pulmão tornou-se uma importante causa de morbilidade e mortalidade.¹⁹ Estudos epidemiológicos sugerem que existe um risco elevado de cancro do pulmão entre indivíduos infectados pelo VIH.^{3 8,24,25} O fumo de tabaco explica claramente parte deste aumento, pessoas infectadas pelo VIH tendem a fumar mais em comparação com indivíduos não infectados.¹³ Pelos resultados obtidos neste estudo podemos comprovar que não existem diferenças no que diz respeito aos hábitos e carga tabágica (UMA) dos dois grupos. Como tal, podemos inferir que os nossos achados não estão dependentes de uma exposição tabágica diferente entre os dois grupos. No que diz respeito às características demográficas da amostra, estas eram idênticas em ambos os grupos, assim como a frequência de DPOC. Daqui podemos inferir que a nossa amostra é homogênea.

Dos resultados obtidos neste estudo, a idade de apresentação do CPNPC é o que chama mais à atenção. Verificamos que a média de idades era significativamente menor no grupo experimental do que no grupo de controlo. Este achado vai de encontro a outros

estudos realizados anteriormente.^{10,11,16} No que diz respeito ao estadió à apresentação não foram encontradas diferenças significativas, ao contrário de outros autores,^{17,18} sendo o estadió III e IV os mais frequentes. Tendo em conta estes dois resultados depreendemos que o CPNPC se apresenta em ambos os grupos em estadió avançado, no entanto nos indivíduos com VIH surge em idades mais jovens.

Relativamente à sobrevivência os nossos resultados estão em contraste com relatórios previamente publicados que sugerem que os doentes infectados pelo VIH com cancro do pulmão terão pior sobrevivência quando comparados com doentes não infectados.^{16,26} No entanto, esses estudos anteriores continham pacientes da era pré-TARV. Estes estudos também não distinguem entre o CPNPC e CPPC, que têm tratamentos e sobrevivências médias significativamente diferentes, não podendo por isso ser agrupados e analisados em conjunto.²⁷ Contudo os nossos resultados estão concordantes com o estudo de Rengan *et al*, que defende que a sobrevivência não é diferente entre indivíduos infectados pelo VIH e não infectados.²⁸

Foi sugerido em estudos anteriores que um PS<2 estaria relacionado com um aumento da sobrevivência e seria por isso considerado um factor de bom prognóstico^{18,23} Também neste estudo essa associação foi verificada. A terapia TARV, também foi sugerida como um factor de bom prognóstico,¹⁸ contudo esta premissa não pode ser verificada no nosso estudo uma vez que todos os indivíduos infetados pelo VIH estavam sob terapia TARV.

Em relação ao tipo histológico, os nossos achados vão parcialmente de encontro ao conhecimento existente na literatura, uma vez que o adenocarcinoma apesar de ser o tipo mais frequente^{17,25} no grupo de controlo, no grupo experimental surgiu em igual percentagem ao tipo escamoso.

No que diz respeito às características clínicas do grupo experimental, todos os indivíduos estavam sob terapia TARV no momento do diagnóstico do CPNPC, e isso pode explicar o facto de todos terem uma carga viral inferior a 20 mil cópias, bem como apenas 2 terem uma contagem de células CD4+ inferior a 200 cel/mm³.

Uma das grandes limitações deste estudo é o número reduzido de indivíduos do grupo experimental. O facto deste número ser extremamente pequeno impediu-nos de encontrar possíveis relações nas diversas variáveis estudadas. A circunstância de não termos encontrado diferenças estatisticamente significativas para a maioria das variáveis, não exclui a hipótese destas poderem existir. Seria necessário um número de indivíduos com VIH muito superior para podermos inferir com certeza, que o facto de não terem sido encontradas mais diferenças entre os grupos, se deve a estas realmente não existirem. Propõe-se que este estudo seja realizado a uma escala maior, com um número mais

elevado de indivíduos com VIH para podermos entender melhor qual o impacto da infeção pelo VIH no CPNPC.

Conclusão

Os indivíduos infectados com VIH e aos quais é diagnosticado um CPNPC apresentam-se em idades mais precoces que o esperado para a população em geral. O factor de prognóstico mais importante neste grupo de doentes foi o seu estado geral, que demonstrou estar claramente relacionado com um pior prognóstico. Neste estudo não se comprovou a existência de um pior prognóstico nos doentes com CPNPC relacionado com a co-existência de infeção por VIH. É forçoso aprofundar o estudo do impacto da infeção pelo VIH em indivíduos com CPNPC e tentar extrapolar esses resultados para a prática clínica.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do Centro Hospitalar do Porto e Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar acerca da publicação dos dados de pacientes e que para a realização do estudo, foi pedida autorização à Comissão de Ética do CHP – DEFI.

Direito à privacidade. Os autores declaram ter assegurado a privacidade dos pacientes envolvidos.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências Bibliográficas

1. HIV Infection: Pathogenesis, Guidelines for Anti-Retroviral Therapy, and Treatment Approaches. *AIDS & Hepatitis Digest* 2015;1-4 p.
2. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *Journal Of The National Cancer Institute* 2011;103:753-62.
3. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA: Journal of the American Medical Association* 2001;285:1736-78 12p.
4. Hogg RS, Heath KV, Yip B, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA* 1998;279:450-4.
5. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS (London, England)* 2002;16:1663-71.
6. Engels EA. Human immunodeficiency virus infection, aging, and cancer. *Journal Of Clinical Epidemiology* 2001;54 Suppl 1:S29-S34.
7. Nguyen ML, Farrell KJ, Gunthel CJ. Non-AIDS-Defining Malignancies in Patients with HIV in the HAART Era. *Current Infectious Disease Reports* 2010;12:46-55.
8. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *Journal Of Clinical Oncology: Official Journal Of The American Society Of Clinical Oncology* 2003;21:3447-53.
9. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)* 2009;52:611-22.
10. Sridhar KS, Flores MR, Raub WA, Jr., Saldana M. Lung cancer in patients with human immunodeficiency virus infection compared with historic control subjects. *Chest* 1992;102:1704-8.
11. Tirelli U, Spina M, Sandri S, et al. Lung carcinoma in 36 patients with human immunodeficiency virus infection. The Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *Cancer* 2000;88:563-9.
12. Kirk GD, Merlo C, O' Driscoll P, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication Of The Infectious Diseases Society Of America* 2007;45:103-10.
13. Engels EA, Brock MV, Chen J, Hooker CM, Gillison M, Moore RD. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:1383-8 6p.
14. Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS (London, England)* 2012;26:1017-25.
15. Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *British Journal Of Cancer* 2010;103:416-22.
16. Brock MV, Hooker CM, Engels EA, et al. Delayed diagnosis and elevated mortality in an urban population with HIV and lung cancer: implications for patient care. *Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)* 2006;43:47-55.
17. Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS (London, England)* 2007;21:207-13.
18. Lavolé A, Chouaïd C, Baudrin L, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV infected patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2009;65:345-50.
19. Lavolé A, Wislez M, Antoine M, Mayaud C, Milleron B, Cadranet J. Lung cancer, a new challenge in the HIV-infected population. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2006;51:1-11.
20. Wistuba II, Behrens C, Milchgrub S, et al. Comparison of molecular changes in lung cancers in HIV-positive and HIV-indeterminate subjects. *JAMA* 1998;279:1554-9.
21. el-Solh A, Kumar NM, Nair MP, Schwartz SA, Lwebuga-Mukasa JS. An RGD containing peptide from HIV-1 Tat-(65-80) modulates protooncogene expression in human bronchoalveolar carcinoma cell line, A549. *Immunological Investigations* 1997;26:351-70.
22. Reekie J, Kosa C, Engsig F, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer (0008543X)* 2010;116:5306-15 10p.
23. Makinson A, Tenon JC, Eymard-Duvernay S, et al. Human immunodeficiency virus infection and non-small cell lung cancer: survival and toxicity of antineoplastic chemotherapy in a cohort study. *Journal of Thoracic Oncology* 2011;6:1022-9 8p.
24. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *Journal Of The National Cancer Institute* 2005;97:425-32.
25. Powles T, Thirwell C, Newsom-Davis T, et al. Does HIV adversely influence the outcome in advanced non-small-cell lung cancer in the era of HAART? *British Journal Of Cancer* 2003;89:457-9.
26. Biggar RJ, Engels EA, Ly S, et al. Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)* 2005;39:293-9.
27. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *Journal Of Clinical Oncology: Official Journal Of The American Society Of Clinical Oncology* 2006;24:4539-44.
28. Rengan R, Mitra N, Liao K, Armstrong K, Vachani A. Effect of HIV on survival in patients with non-small-cell lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy: a population-based study. *Lancet Oncology* 2012;13:1203-9.

Anexo 1

Formulário de Colheita de Dados**Projeto de Investigação**

Impacto da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células

Orientanda: Maria Sousa Resende

Orientador: Prof. Doutor António Araújo

Tipo de Estudo: Estudo de Investigação Descritivo Transversal

Disciplina: Dissertação/Projeto/Relatório de Estágio

1. Género:

a. Masculino ___ Feminino ___

2. Idade de Apresentação: ___**3. Hábitos Tabágicos:**

a. Sim ___ Não ___ Ex-fumador ___

i. Se sim: Carga Tabágica ___ UMA

4. Data de Diagnóstico: __/__/__**5. Tipo Histológico:**

6. Recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR):

a. Sim ___ Não ___ Indeterminado ___

7. Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)

a. Sim ___ Não ___ Indeterminado ___

8. Estadiamento

a. TNM _____

b. Estadio _____

9. Tratamento de Primeira Linha:

10. Data de Progressão: __/__/__

11. Tratamento de Segunda Linha:

12. Data de Progressão: __/__/__**13. Tratamento de Terceira Linha:**

14. Estado Atual:

a. Vivo__ Morto__ Abandonou__

i. Data de Morte ou de último contato: __/__/__

15. Características da Infecção por VIH:

a. Carga Viral: _____

b. Nº células CD4+ _____

c. Data de Diagnóstico: __/__/__

d. Tratamentos Antiretrovirais efetuados:
