



Immunological and infectious risk factors for lung cancer in US veterans with HIV: a longitudinal cohort study

Sigel K, Wisnivesky J, Crothers K, Gordon K, Brown ST, Rimland D, Rodriguez-Barradas MC, Gibert C, Goetz MB, Bedimo R, Park LS, Dubrow R.

Justificación

- El cáncer de pulmón es el tumor no sida más frecuente, y una de las principales causas de muerte por cáncer^{1,2}.
- La infección por VIH se asocia, de un modo independiente, con un mayor riesgo de cáncer de pulmón después de ajustar por la edad, el tabaquismo y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)³.
- En los pacientes VIH con cáncer de pulmón, algunos de los factores de riesgo incluirían la inmunosupresión y las infecciones pulmonares recurrentes^{4,5}.
- Los pacientes VIH con inmunosupresión tienen un mayor riesgo de sufrir neumonías bacterianas⁶. En la población seronegativa⁷ e infectada por VIH^{3,5} también se ha descrito el mayor riesgo de cáncer de pulmón en aquellos pacientes con neumonías bacterianas recurrentes.
- Hasta la fecha no se ha estudiado la relación entre la cifra de linfocitos CD4, el antecedente de neumonía y el riesgo de cáncer de pulmón. Además de la cifra de CD4, otros marcadores de deterioro inmunológico como son la cifra de linfocitos CD8 o el cociente CD4/CD8 tampoco han sido evaluados.

Objetivo

- Evaluar la relación entre los marcadores de función inmune, el antecedente de neumonía bacteriana, y el riesgo de cáncer de pulmón en los pacientes VIH.

Material y Métodos

- **Estudio:** Estudio prospectivo (1 de enero de 1998 a 31 de diciembre de 2012).
- **Población de estudio:** Pacientes de la cohorte VACS (Veterans Aging Cohort Study) y del registro VACCR (Veterans Affairs Central Cancer Registry) que recoge en torno al 90% de los casos de cáncer de la cohorte VACS.
- **Criterios de inclusión:** 1) Pacientes de la cohorte VACS seguidos durante al menos 3 años, y 2) Diagnóstico de neumonía >90 días después de la inclusión.
- **Criterios de exclusión:** 1) Seguimiento <3 años, y 2) Ausencia de datos analíticos, y 3) Diagnóstico previo de cáncer de pulmón.
- **Variables principales de análisis:** 1) Demográficas (edad, sexo y raza u origen étnico), 2) Clínicas (diagnóstico de EPOC, enfermedad pulmonar ocupacional, consumo de drogas, neumonía bacteriana, tuberculosis, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, infección por el virus de la hepatitis C [VHC] y tabaquismo); y 3) Relacionados con el VIH (uso de terapia antirretroviral, y de las diferentes clases de antirretrovirales, recuento de CD4 y CD8, cociente CD4/CD8 y ARN del VIH).
- **Análisis estadístico:** Además de la pruebas habituales se realizó un modelo de regresión de Cox para investigar la relación entre las diferentes exposiciones retardadas y acumuladas actualizadas en el tiempo (recuento de células CD4, de células CD8, cociente CD4/CD8, ARN del VIH y neumonía bacteriana) y el riesgo de cáncer de pulmón. Los modelos fueron ajustados por edad, raza o etnicidad, tabaquismo, infección por el VHC, consumo de alcohol, consumo de drogas y el antecedente de EPOC y enfermedad pulmonar ocupacional.

Resultados

- Se incluyeron 21.666 pacientes (277 con cáncer de pulmón; 1,3%).
- El 98% de todos los pacientes incluido en este estudio son varones.
- Seguimiento medio 7,4 años (IQR 4,6-11,3).
- Los pacientes con cáncer presentan, de un modo significativo:
 - una media de edad más elevada (<0,0001), raza blanca no hispana (0,02), y un tabaquismo activo o previo (<0,0001).
 - un menor cociente CD4/CD8 (0,01).
 - EPOC (<0,0001), y enfermedad pulmonar ocupacional (0,01).
 - Una mayor mortalidad (<0,0001).

Tabla 1.	Lung cancer diagnosed (n=277)	No lung cancer (n=21 389)	p value
Median age, years (IQR)	50 (46-57)	45 (39-52)	<0.0001
Male sex	273 (99%)	20 867 (98%)	0.3
Race			0.02
Non-Hispanic white	128 (46%)	8731 (41%)	
Non-Hispanic black	132 (48%)	10 176 (48%)	
Hispanic	12 (4%)	1657 (8%)	
Other	5 (2%)	825 (4%)	
Smoking status			<0.0001
Current smoker	201 (73%)	11 527 (54%)	
Former smoker	41 (15%)	3102 (15%)	
Never smoked	14 (5%)	5673 (27%)	
Unknown	21 (8%)	1087 (5%)	
Drug use disorders	38 (14%)	3527 (16%)	0.2
Alcohol use disorders	47 (17%)	2991 (14%)	0.2
CD4 cell count (per μ L)			0.2
<100	40 (14%)	3031 (14%)	
100-199	47 (14%)	2882 (13%)	
200-500	115 (42%)	9029 (42%)	
>500	75 (30%)	6447 (30%)	
CD8 cell count (per μ L)			0.07
<600	75 (27%)	6294 (29%)	
600-1000	83 (30%)	7323 (34%)	
>1000	119 (43%)	7772 (36%)	
CD4/CD8 ratio			0.01
<0.4	143 (52%)	9763 (46%)	
0.4-1.0	116 (42%)	9177 (43%)	
>1.0	18 (6%)	2449 (11%)	
HIV RNA (copies per mL)			0.6
<500	111 (40%)	8874 (41%)	
\geq 500	166 (60%)	12 515 (59%)	
Antiretroviral therapy	225 (81%)	16 577 (78%)	0.1
Protease inhibitor	124 (45%)	8679 (41%)	0.3
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor	85 (31%)	5627 (26%)	0.2
Integrase inhibitor	1 (<1%)	100 (<1%)	0.5
Nucleoside reverse transcriptase inhibitor	221 (80%)	15 080 (71%)	0.001
Unknown	16 (6%)	3015 (14%)	<0.0001
Hepatitis C virus infection	83 (30%)	5974 (28%)	0.5
Chronic obstructive pulmonary disease	35 (13%)	792 (4%)	<0.0001
Occupational lung disease	3 (1%)	54 (<1%)	0.01
Pulmonary infections			
Pneumocystis jirovecii pneumonia	9 (3%)	727 (3%)	0.9
Tuberculosis	6 (2%)	242 (1%)	0.1
Bacterial pneumonia	17 (6%)	1034 (5%)	0.3
Died during follow-up	218 (79%)	5284 (25%)	<0.0001

Tabla 1. Características basales de los pacientes con cáncer de pulmón.

Resultados

- Entre los marcadores inmunológicos (linfocitos CD4, CD8 y cociente CD4/CD8), cuando éstos se analizan como modelos separados, todos ellos se asociaron de un modo estadísticamente significativo con el riesgo de cáncer de pulmón. Sin embargo, al analizarlos como una exposición acumulada, sólo el cociente CD4/CD8 mantienen la significatividad estadística (0,003).
- En lo que a la carga viral del VIH se refiere, cuando éste se analizan como un modelo separado se asocia de un modo estadísticamente significativo con el riesgo de cáncer de pulmón. Sin embargo, al analizarlos como una exposición acumulada no se mantiene esta significatividad.
- En lo que a la neumonía bacteriana se refiere, cuando ésta variable se analizan tanto como un modelo separado como con un modelo de exposición acumulada, se observa una significatividad estadística (0,004).

Tabla 2.	Cases of lung cancer with exposure (n=277)	Separate models*		Mutually adjusted model†	
		HR (95% CI)	p trend	HR (95% CI)	p trend
CD4 cell count (per µL)					
12 month lagged					
<100	12	1.1 (0.6-2.3)			
100-199	31	2.3 (1.6-3.4)			
200-500	147	1.2 (1.2-2.1)			
>500 ‡	87	1			
12 month lagged (24 month SMA)					
<100	8	1.0 (0.5-2.1)		0.7 (0.3-1.5)	0.9
100-199	40	2.1 (1.4-3.1)		1.5 (0.9-2.3)	
200-500	146	1.6 (1.2-2.1)		1.3 (0.9-1.7)	
>500 ‡	83	1		1	
CD8 cell count (per µL)					
12 month lagged					
>1000	121	1.5 (0.9-2.1)			
600-1000	93	1.4 (1.0-2.3)			
<600 ‡	63	1			
12 month lagged (24 month SMA)					
>1000	125	1.6 (1.0-2.4)			
600-1000	102	1.6 (0.9-2.3)			
<600 ‡	50	1			
CD4/CD8 ratio					
12 month lagged					
<0.4	133	2.6 (1.6-4.1)			
0.4-1.0	125	1.9 (1.2-3.0)			
>1.0 ‡	19	1			
12 month lagged (24 month SMA)					
<0.4	134	3.5 (2.0-6.1)		2.6 (1.4-4.9)	0.003
0.4-1.0	129	2.8 (1.6-4.9)		2.4 (1.4-4.3)	
>1.0 ‡	14	1		1	
HIV RNA (copies per mL)					
12 month lagged					
≥500	96	1.4 (1.1-1.9)			
<500 ‡	181	1			
12 month lagged (24 month SMA)					
≥500	144	1.5 (1.1-1.9)		1.3 (0.9-1.7)	0.105
<500 ‡	133	1		1	
Bacterial pneumonia					
12 month lagged (cumulative episodes)					
≥2 episodes	14	1.8 (1.0-2.5)		1.6 (0.9-2.9)	
1 episode	46	1.7 (1.2-2.4)		1.3 (1.1-2.3)	
0 episodes ‡	217	1		1	

Tabla 2. HR para la incidencia de cáncer de pulmón para variables de exposición longitudinal actualizadas en un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados

- En un análisis exploratorio post-hoc que incluyó casi 12.803 pacientes VIH (170 de ellos con cáncer de pulmón), el cociente CD4/CD8 <0,4 es el que se mostró como el predictor más robusto para el riesgo de cáncer de pulmón. Esto mismo se observa con los episodios acumulados de neumonía bacteriana.

	HR (95% CI)	p trend
CD4/CD8 ratio (24 month SMA)		
24 month lag		<0-0001
<0.4 Tabla 3.	5.0 (2.3-10.7)	
0.4-1.0	3.1 (1.4-6.7)	
>1.0*	1	
36 month lag		<0-0001
<0.4	3.9 (1.9-8.1)	
0.4-1.0	2.4 (1.2-5.1)	
>1.0*	1	
48 month lag		0-001
<0.4	3.5 (1.7-7.1)	
0.4-1.0	2.3 (1.1-4.7)	
>1.0*	1	
Bacterial pneumonia		
24 month lag		0-0002
≥2 episodes	2.3 (1.2-4.3)	
1 episode	1.9 (1.3-2.9)	
0 episodes*	1	
36 month lag		0-005
≥2 episodes	2.7 (1.4-5.5)	
1 episode	1.8 (1.2-2.9)	
0 episodes*	1	
48 month lag		0-01
≥2 episodes	2.1 (0.9-5.2)	
1 episode	1.7 (1.1-2.8)	
0 episodes*	1	

Tabla 3. HR para la incidencia de cáncer de pulmón para variables de exposición longitudinal acumulada en un modelo de Cox.

Conclusión

- La exposición acumulada a un bajo cociente CD4/CD8 se asocia, de un modo independiente, como el más robusto y potente marcador inmunológico de cáncer de pulmón.
- Un bajo cociente CD4/CD8 y el antecedente de episodios acumulados de neumonía bacteriana constituyen importantes predictores de cáncer de pulmón. Estos factores de riesgo, junto con el tabaquismo, la edad y el antecedente de EPOC, podrían ser utilizados para seleccionar a un grupo de pacientes con alto riesgo de cáncer de pulmón en los que se deben realizar medidas de prevención y cribaje del cáncer de pulmón.