

VARIABLES CLÍNICAS ASOCIADAS AL  
DESARROLLO DE TUMORES NO  
DEFINITORIOS DE SIDA EN PACIENTES

VIH



Autor: Victoria Morell Massó

Tutor: Marta Montero Alonso

Tutor académico: José López Aldeguer

## **Resumen**

La historia natural de la infección por VIH ha experimentado un cambio drástico desde la introducción de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA). La mayor supervivencia de estos pacientes y el mejor control inmunológico son responsables de que las causas de morbimortalidad actuales de este colectivo se deban a fenómenos propios del envejecimiento, en detrimento de los eventos oportunistas.

Dentro de este grupo de patologías, las neoplasias suponen una de las principales causas de muerte en los pacientes VIH, presentando además unas características clínicas y epidemiológicas específicas en este grupo poblacional. La fisiopatología es multifactorial y compleja, estando implicados fenómenos inmunológicos, coinfecciones, exposiciones ambientales e incluso el tratamiento antirretroviral recibido. Conocer los factores que predisponen a la carcinogénesis en este colectivo facilitaría la identificación de los sujetos en riesgo, así como la implantación de medidas de screening y diagnóstico precoz con el objetivo de mejorar diagnóstico y por secundariamente el pronóstico de aquellos pacientes VIH que desarrollen neoplasias.

### *Abstract*

The natural history of HIV patients has changed thanks to antiretroviral therapy. Because of an increase in survival expectancy and immune control, the morbidity and mortality mortality of these patients is due to aging phenomenon. Cancer is the main cause of death in HIV patients, and presents specific characteristics in these subjects. The pathophysiology of cancer in HIV patients is complex and multifactorial. Knowing the risk factors helps to identify patients at risk of developing cancer and to implement screening programs with the objective of improving diagnosis and prognostic in these patients.

### **Palabras clave**

Non-AIDS defining cancer, hepatocellular carcinoma, lung cancer, Hodgkin lymphoma, anal cancer, HIV infection.

## Índice

Introducción .....	4
Objetivos .....	5
Estado de la cuestión. Revisión bibliográfica .....	6
Material y métodos .....	11
Diseño y ámbito del estudio .....	11
Sujetos del estudio .....	11
Variables estudiadas .....	12
Recogida de variables .....	12
Análisis de datos .....	13
Dificultades y limitaciones .....	13
Plan de trabajo .....	14
Aplicabilidad de los resultados .....	14
Resultados .....	15
Discusión .....	28
Conclusiones .....	32
Bibliografía .....	33

## Introducción

La introducción del TARGA ha supuesto grandes cambios en la historia natural de los pacientes con infección por VIH.

En la primera era de la pandemia, en la que los tratamientos no conseguían controlar con éxito la replicación viral, los pacientes infectados experimentaban una inmunodepresión que favorecía las infecciones oportunistas y el desarrollo de neoplasias fundamentalmente asociadas a infecciones virales implicadas en el proceso de la oncogénesis (tales como el sarcoma de Kaposi (SK), el cáncer de cérvix (CIN) o al linfoma no Hodgkin (LNH)). Sin embargo a día de hoy la efectividad de los tratamientos ha incrementado exponencialmente la supervivencia de estos pacientes y ha mejorado su estado inmunológico, haciendo que envejeczan y desarrollen patologías asociadas a la edad que son causa frecuente de morbi-mortalidad en este grupo poblacional y entre las cuales se encuentran las neoplasias cuyo desarrollo no es indicativo de un estado de inmunosupresión. Actualmente la mortalidad por patología tumoral en pacientes VIH es del 30% mientras que en la época pre-TARGA, las muertes por causa tumoral suponían menos del 10% de las muertes en estos pacientes <sup>(1)</sup>.

Aunque los tumores no defintorios de SIDA (TNDS) constituyen un grupo heterogéneo, los de mayor relevancia clínica debido a que en la actualidad presentan un incremento progresivo de incidencia en las cohortes, son el hepatocarcinoma (CHC), el cáncer de pulmón (CP) (principalmente el tipo histológico adenocarcinoma), el linfoma de Hodgkin (LH) y el carcinoma anal (CA). A pesar de la variedad de neoplasias que constituyen este grupo todas comparten características comunes en lo que respecta a la evolución de la enfermedad, la cual se presenta más agresiva en estos pacientes respecto de la población general, presentando estadíos más avanzados al diagnóstico <sup>(1)</sup>.

A día de hoy es sabido que los pacientes con infección VIH presentan un riesgo más elevado para el desarrollo neoplasias, pero la etiopatogenia del proceso no es bien conocida. A parte de la predisposición que pueda condicionar la infección crónica, cuya contribución exacta a la oncogénesis se desconoce, parte de este aumento de la incidencia de neoplasias en este colectivo guarda relación con la alta prevalencia de factores de riesgo predisponentes relacionados con los hábitos de vida (consumo de alcohol o tabaco) y con las coinfecciones acompañantes (por virus hepatotropos o por el virus del papiloma humano).

La relación del estado inmunológico con el riesgo de desarrollo de cáncer durante la evolución de la infección es controvertida, dado que hay trabajos que han señalado el vínculo entre el desarrollo de neoplasias con el hecho de alcanzar niveles bajos de CD4, mientras que otros trabajos no corroboran dichos datos <sup>(2)</sup>. Además esto no es igual para todas las neoplasias, por ejemplo, mientras que el desarrollo de cáncer anal se ve favorecido con recuentos bajos de CD4, la progresión del linfoma de Hodgkin se produce a mayores recuentos <sup>(3,4,5,6)</sup>.

Así pues, dado que nos encontramos ante un tema con importancia creciente a nivel de la práctica diaria, este estudio surge con la intención de analizar las características clínico-epidemiológicas, situación inmunitaria y virológica, aspectos evolutivos de la infección y la neoplasia, respuesta al tratamiento oncológico y al TARGA de los pacientes que han desarrollado un TNDS, haciendo hincapié en aspectos del control virológico e inmunológico, así como en el comportamiento y evolución de las neoplasias. Para ello se han analizado los datos de los pacientes con infección VIH que han desarrollado TNDS atendidos en la consulta externa de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario La Fe, desde el año 1985 hasta 2016.

## **Objetivos**

### *Objetivo principal*

Analizar las características epidemiológicas, clínicas e inmuno-virológicas de los pacientes VIH que desarrollan un TNDS de los pacientes con infección VIH que han estado o se encuentran en seguimiento por la consulta de la Unidad de Enfermedades Infecciosas en el Hospital Universitario La Fe de Valencia.

### *Objetivos secundarios*

- Realizar una descripción de las características de la muestra atendiendo a la distribución por edad y sexo, comorbilidades asociadas, hábitos tóxicos, vía de adquisición de la infección por VIH y presencia de coinfecciones.
- Conocer los años de evolución de la infección por VIH hasta el diagnóstico de la neoplasia, tanto en términos generales de la muestra como para cada una de las

diferentes neoplasias incluidas en el estudio, para así identificar aquellas neoplasias que se han desarrollado de forma más precoz durante el transcurso de la infección.

- Determinar los valores del cociente CD4/CD8 al diagnóstico de la infección y al diagnóstico de la neoplasia respectivamente para observar si a pesar de que se produzca recuperación inmunológica hay desarrollo de neoplasia.
- Conocer el estado inmunológico al momento del diagnóstico en cada una de las neoplasias para identificar las asociadas a estados de inmunodeficiencia más profundos.
- Evaluar los años de cumplimentación de tratamiento antirretroviral hasta el diagnóstico de la neoplasia para identificar aquellas que se desarrollan de forma más precoz a pesar de la instauración del tratamiento antirretroviral.
- Conocer si la instauración de terapia antirretroviral tiene impacto sobre la incidencia de neoplasias en los pacientes VIH así como en el estadio al diagnóstico, la respuesta a los tratamientos y la evolución de la enfermedad.
- Describir si se realizaron modificaciones de tratamiento antirretroviral tras el diagnóstico de la neoplasia y el motivo de estas.

### **Estado de la cuestión. Revisión bibliográfica.**

Desde los inicios de la epidemia, la historia natural de la infección por VIH se ha asociado a eventos oportunistas que han marcado la evolución y pronóstico de los pacientes. Clásicamente las personas con infección por VIH han presentado mayor riesgo de desarrollo de cáncer debido a la condición de inmunodepresión, la cual facilita la activación de protooncogenes. El diagnóstico de las neoplasias relacionadas con el estado inmunitario, denominadas oportunistas (SK, LNH, CIN), se considera evento definitorio de SIDA.

Sin embargo desde la generalización del TARGA, esta historia natural se ha visto drásticamente modificada, de forma que la expectativa de vida de estos pacientes progresivamente se ha igualado a la de la población general debido al mejor control virológico y a la recuperación inmunológica secundaria al uso de estos tratamientos. Paralelamente a este aumento de supervivencia, hemos observado como la morbi-mortalidad en estos pacientes ha dejado de explicarse por fenómenos oportunistas. En su lugar asistimos a un incremento de patologías asociadas al envejecimiento tales como

hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y también al incremento de la incidencia de ciertos tipos de cáncer que hasta ahora no solían desarrollarse en estos pacientes, denominados tumores no defintorias de SIDA (TNDS).

### Epidemiología

Los TNDS están constituidos por una amplia variedad de tumores. De entre todos ellas, las más frecuentemente observadas en las cohortes son el CP, CA, LH Y CHC. El aumento de la incidencia de estos tipos de neoplasias se acompaña paralelamente de un descenso progresivo de las neoplasias defintorias de SIDA, desde la introducción del TARGA <sup>(2,7,8)</sup>.

Estas neoplasias suponen una de las principales causas de morbimortaliad en los pacientes con infección VIH, siendo actualmente un 30% de las muertes de causa tumoral a pesar de la generalización de tratamientos eficaces contra la infección <sup>(4)</sup>.

### Patogenia y factores de riesgo

Los factores relacionados con la génesis de los TNDS son múltiples y las interacciones entre ellos que conducen al desarrollo de los mismos no son bien conocidas. Como principales factores de riesgo se han identificado la edad, la inmunodepresión y el propio VIH. También hay estudios que señalan al TARGA como elemento favorecedor del desarrollo de tumores <sup>(9)</sup>, aunque los datos respecto a este punto son contradictorios.

Otros factores de riesgo identificados son: infección por virus con potencial oncogénico (serotipos 16 y 18 del Virus Papiloma Humano, Virus Epstein-Barr, virus heptotropos B y C), bajo recuento de CD4 al diagnóstico de la neoplasia (perdiendo relevancia la cifra nadir de CD4 alcanzada), haber presentado evento SIDA previamente o un diagnóstico previo de neoplasia <sup>(2,10,3)</sup>.

La edad supone un factor de riesgo independiente para el desarrollo de neoplasias derivado del propio aumento en la expectativa de vida de estos pacientes, de forma que las tasas de estos diagnósticos aumentan a medida que lo hace la edad <sup>(11)</sup>. No obstante, a pesar de esta afirmación, no todos los tumores presentan un comportamiento similar en los pacientes VIH, por ejemplo el LH se diagnostica a edades similares o incluso más

tardías a la población general, mientras que el CP y CA aparecen a edades más tempranas en comparación con pacientes no infectados <sup>(12,13)</sup>.

El VIH per se carece de efecto oncogénico y su relación con el proceso neoplásico reside en la replicación viral continuada que tiene lugar en los pacientes infectados, la cual promueve un estado pro-inflamatorio que conlleva un agotamiento del sistema inmune, con una pérdida del control de infecciones por virus oncogénicos que facilita el desarrollo de las neoplasias <sup>(14,15)</sup>. Paralelamente el gen Tat del VIH (implicado en la transcripción del ARN viral) presenta capacidad para inhibir genes supresores de tumores y activar protooncogenes. Además el VIH presenta capacidad para suprimir el ciclo de apoptosis celular y actúa como potenciador de la sensibilidad de los tejidos a productos químicos, favoreciendo el acúmulo de mutaciones celulares que desencadenen la génesis neoplásica <sup>(16,17)</sup>.

La inmunodepresión producida por la infección también se ve implicada en la génesis de los TNDS en los pacientes VIH, siendo relevante tanto la duración como la gravedad de la misma. Por lo tanto recuentos bajos de CD4 guardan relación con el desarrollo de neoplasias epiteliales y de aquellas asociadas a infecciones virales. Actualmente cobra relevancia el estado inmunológico del paciente en el momento del diagnóstico de la neoplasia por encima del nadir de CD4 como factor de riesgo para desarrollo de cáncer <sup>(10, 18, 19)</sup>.

En lo que respecta al efecto de los tratamientos antirretrovirales en la carcinogénesis, existen datos contradictorios en cuanto a la incidencia de neoplasias en relación al uso de TARGA <sup>(2, 9, 20, 21)</sup>. Mientras que encontramos cohortes en las que la incidencia de los TNDS ha aumentado tras el inicio del TARGA <sup>(22)</sup>, en la cohorte suiza no se encontraron cambios estadísticamente significativos en la incidencia de cáncer tras la generalización del tratamiento.

Además existen trabajos en los que se relacionan familias de fármacos con el desarrollo de tipos específicos de neoplasias <sup>(9, 22)</sup>. Por ejemplo el uso de Inhibidores de la Proteasa con un riesgo aumentado para desarrollo de CA (debido a aumento de los niveles de mediadores inflamatorios como la IL-6, favoreciendo la progresión de las lesiones epiteliales, dado que no se produce aclaramiento de VPH una vez adquirido), o la relación entre el uso de los Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos de Nucleótido con el desarrollo de LH (dado que estos fármacos inducen reordenamientos

en el ADN al ser la diana sobre la que actúan, podrían inducir inestabilidad genómica que desencadenara la oncogénesis).

Actualmente ante el aumento de la incidencia de los TNDS a pesar del uso de TARGA se aboga por que este fenómeno guarde relación con la mayor expectativa de vida de los pacientes, lo cual conlleva un mayor riesgo de exposición a carcinógenos ambientales, expresión de mutaciones genéticas u oncogenes y coinfección por virus oncogénicos <sup>(13, 23)</sup>.

Los pacientes con infección por VIH presentan una alta tasa de coinfección por virus oncogénicos dado que comparten vías de adquisición. El fenómeno de la coinfección supone una relación bidireccional en la evolución natural de los procesos asociados a cada uno de los virus por separado. De este modo la inmunodepresión asociada a la infección por VIH facilita el proceso de carcinogénesis <sup>(3)</sup>:

- La infección por el Virus de Papiloma Humano (principalmente los genotipos 16 y 18) en el paciente VIH se asocia a un bajo aclaramiento lo cual favorece la progresión a formas malignas y CA. Este fenómeno se ve favorecido a medida que el recuento de CD4 es menor.
- La coinfección por virus hepatotropos (VHC y VHB) suponen una clara relación para desarrollo del hepatocarcinoma.
- El VEB se asocia con el desarrollo de LH, habiéndose descrito correlación lineal entre la carga viral y la agresividad tumoral.

### Presentación clínica

En lo que respecta al comportamiento de los TNDS, independientemente del tipo que sean, comparten características comunes tales como la agresividad en su evolución y la forma de presentación que difieren del cuadro clínico que presentan los pacientes no VIH:

- Diagnóstico a edades más tempranas en comparación con la población general.
- Estadío al diagnóstico más avanzado, presentando grandes masas y metástasis en el momento del diagnóstico.
- Progresión más rápida.
- Menor supervivencia, debido al diagnóstico en fases más avanzadas.

### *Cáncer de pulmón*

El riesgo de desarrollo de CP aumenta a medida que el tiempo de exposición a la infección VIH es mayor. La predisposición a su desarrollo mediada por la presencia del virus y la mayor susceptibilidad a carcinógenos ambientales (de la que ya se ha hablado con anterioridad) favorecen el desarrollo de la neoplasia, siendo el riesgo mayor cuanto más exposición haya al virus. Además las infecciones respiratorias inducen un daño pulmonar acelerado y un estado inflamatorio tisular que predispone al desarrollo neoplásico.

El hábito tabáquico sigue siendo el principal factor de riesgo para desarrollar CP y se ha visto que en la población VIH la prevalencia de fumadores es mayor que entre sujetos no-VIH, con un patrón de consumo mayor que incrementa el riesgo.

De entre las estirpes histológicas, son más frecuentes los no microcíticos y dentro de ellos el adenocarcinoma, con una distribución similar a la población general <sup>(24)</sup>.

### *Hepatocarcinoma*

En nuestro medio el desarrollo de CHC en la población VIH se asocia fundamentalmente a la infección por VHC. Aunque parece que la infección por VIH acorta el tiempo de desarrollo de hepatocarcinoma tras la adquisición de VHC, el riesgo de desarrollarlo no es mayor en coinfectados respecto a monoinfectados. Sin embargo en los últimos años se han publicado datos que apuntan a que la incidencia podría estar aumentando en sujetos coinfectados <sup>(24)</sup>.

### *Carcinoma del conducto anal*

Se trata de una neoplasia poco frecuente en la población general, pero que en los sujetos con infección por VIH ha experimentado una mayor incidencia en los últimos años.

El virus de papiloma humano es el responsable de hasta el 90% de casos y su prevalencia varía en función de varios factores tales como la zona geográfica, edad y actividad sexual. La prevalencia es muy alta en HSH con infección por VIH, con predominio de los serotipos de alto riesgo oncogénico, sobre todo 16 y 18. Los factores de riesgo para la adquisición de la infección son: HSH, bajo recuento CD4, sexo femenino y tabaquismo.

La infección por VIH en combinación con bajos recuentos de CD4 y un déficit de inmunidad a nivel local produce una disminución en el aclaramiento del VPH que facilita la evolución de las lesiones premalignas a CA<sup>(24)</sup>.

#### *Linfoma de Hodgkin*

Es más frecuente en los pacientes VIH respecto de la población general y hemos asistido a un aumento de su incidencia en la era TARGA.

La presencia de virus Epstein-Bar en los pacientes VIH que desarrollan la enfermedad es mayor respecto de la población general, con más frecuencia de las formas de celularidad mixta<sup>(24)</sup>.

### **Material y métodos**

#### *Diseño y ámbito del estudio*

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo en el que se recogen y analizan los pacientes con infección por el VIH con 18 años o más diagnosticados de CP, CA, CHC y LH entre 1 enero de 1985 y 31 diciembre de 2016, atendidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

#### *Sujetos del estudio*

Pacientes con infección por VIH de edad mayor o igual a 18 años y diagnóstico de CP, CA, CHC, LH que han seguido o que se encuentran en seguimiento en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario La Fe de Valencia entre 1 enero de 1985 y 31 diciembre 2016.

Se definen como “caso” aquellos pacientes con infección VIH con cuadro clínico-radiológico compatible y/o se obtuvo muestras con análisis anatomopatológico diagnóstico.

Los criterios de exclusión de los pacientes durante el reclutamiento fueron:

- Diagnóstico de neoplasia que no fuera una de las cuatro seleccionadas para el estudio.
- Discordancias entre el diagnóstico reflejado en la historia clínica y los informes de anatomía patológica.

- Historias clínicas con insuficiente información en cuanto al proceso neoplásico o a la infección por VIH (debido a pérdidas de documentos o al tratarse de pacientes referidos desde otros centros de los cuales no se dispone del historial clínico completo).

### *Variables estudiadas*

Se recogieron datos demográficos, así como comorbilidades y coinfecciones. En lo que respecta a la infección por VIH se recogieron datos referentes al control de la infección: estadio inmunológico y virológico, estadio según la clasificación CDC, tratamiento antirretroviral, años de cumplimentación y líneas de tratamiento recibidas. En cuanto a las neoplasias se obtuvieron informes de biopsia para conocer las variantes histológicas, síntomas de debut de la enfermedad y estadio al diagnóstico (clasificación TNM para CP y CA, estadios de Ann-Harbor para LH y clasificación del CHC en lesión única/multicéntrico/metastásico en base a los informes radiológicos). Además se recogieron la presencia o no de factores de riesgo que predisponen (tanto estilo de vida como infecciones víricas) al desarrollo de dichas neoplasias. Por último también se obtuvieron datos acerca del tratamiento específico de la neoplasia y la evolución posterior.

### *Recogida de variables*

La recogida de los datos analizados se ha realizado en base a una hoja de recogida previamente diseñada por el propio investigador y evaluada conjuntamente con los tutores. Las variables recogidas, las cuales se especifican a continuación, se han seleccionado en base a datos y variables discutidos previamente en artículos científicos ya publicados: datos de filiación, sexo, edad al diagnóstico de la infección y de la neoplasia, vía de adquisición de la infección, estadio de la misma según categorías CDC, comorbilidades (EPOC, enfermedad renal crónica, dislipemia, hipertensión), hábitos tóxicos (consumo tabaco, alcohol u otras sustancias) y diagnóstico de otras coinfecciones (VHC, VHB, VHP, VEB). En cuanto a la situación inmunológica y virológica se tuvo en cuenta: nadir de CD4, carga viral y cociente CD4/CD8 al diagnóstico de la infección y de la neoplasia, la cumplimentación o no de TAR al diagnosticarse la neoplasia y líneas de tratamiento seguidas hasta dicho momento. En cuanto a los datos específicos de las neoplasias se recogieron para cada una de ellas la

clínica de debut, el estadiaje al diagnóstico e informes de anatomía patológica, así como el tipo de tratamiento oncológico recibido (cirugía, radioterapia y/o quimioterapia) y la respuesta al mismo en términos de curación/mortalidad/enfermedad estable.

Los pacientes candidatos a ser incluidos se han reclutado a través de la base de datos de la propia Unidad de Enfermedades Infecciosas. Los datos recogidos de cada uno de los sujetos incluidos se han obtenido por medio de la revisión de la historia clínica digitalizada en el programa Orion Clinic, así como por revisión de carpetas de historial clínico en formato papel, obtenidas a través del servicio de Documentación del hospital.

#### *Análisis de datos*

El análisis estadístico y la gestión de los datos será responsabilidad del investigador y los tutores, que dispondrán a tal fin de los recursos necesarios.

Se creó una base de datos informatizada para el estudio, utilizada para el análisis de los datos. El análisis estadístico se realizó con la versión 22 del programa SPSS Statistics.

En el análisis descriptivo de las variables nominales se describirá mediante recuentos y porcentajes.

La distribución de las variables continuas se evaluará mediante el estadístico Kolmogorov-Smirnov. En el caso de las variables cuantitativas con distribución normal se describirán con la media y la distribución estándar, mientras que para las que presenten distribución no normal se utilizará la mediana, los percentiles 25 y 75 de la distribución, así como el valor mínimo y el máximo.

#### *Dificultades y limitaciones*

El hecho de que se trate de un estudio retrospectivo en el que la información se ha recogido de historias clínicas ya elaboradas supone una dificultad en la recogida de las variables a estudio tanto en calidad como en cantidad.

Dado que la base de datos de la que se han reclutado los pacientes incluye sujetos que han precisado y siguen precisando atención por parte de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, incluye pacientes durante un amplio periodo de tiempo en el que las determinaciones analíticas y el resto de pruebas complementarias han evolucionado

haciendo que varíen los datos obtenidos de las técnicas diagnósticas de unos pacientes a otros. Por este mismo motivo las pautas de tratamiento antirretroviral cambian en función del momento histórico en el que el paciente haya sido atendido.

Por otra parte, dado el reducido tamaño de la muestra y debido a que los pacientes corresponden a un solo centro, no se han realizado análisis comparativos para buscar relaciones estadísticas por la baja potencia que se le presupone al estudio. Con este fin haría falta realizar estudios de mayor tamaño muestral.

### *Plan de trabajo*

La realización del presente trabajo ha supuesto la consecución de los siguientes puntos:

- Revisión de la literatura a propósito del tema a estudio para conocer el estado actual del problema.
- Diseño del estudio y definición de variables a recoger.
- Elaboración de hoja de recogida de datos y base informática.
- Obtención de la muestra en la base de datos de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.
- Recogida de datos mediante revisión de historias clínicas digitalizadas y en papel.
- Análisis de datos e interpretación de los resultados.
- Elaboración del manuscrito.

### *Aplicabilidad de los resultados*

El diagnóstico de neoplasias no asociadas a estados de inmunosupresión en personas con infección VIH es un problema de salud creciente hoy en día dado el aumento de supervivencia de este colectivo gracias a los nuevos tratamientos. El Hospital Universitario La Fe es un centro de referencia tanto en patología infecciosa como oncológica, lo que lo convierte en lugar adecuado para el estudio de este problema.

## **Resultados**

### *Datos generales de la muestra*

Se incluyeron un total de 79 pacientes con una predominancia del sexo masculino, 68 hombres (81.6%) frente a 11 (13.9%) mujeres.

Se registraron un total de 83 casos de neoplasia entre los 79 pacientes (dado que 4 pacientes de la muestra presentaban dos diagnósticos de neoplasias independientes), distribuidos de la siguiente manera: 37 (44.6%) CP, 24 (28.9%) CHC, 13 (15.7%) LH y 9 (10.8%) CA.

En cuanto a las comorbilidades que presentaban los pacientes de la muestra destacar que había 14 (17.7%) hipertensos, 5 (6.3%) pacientes dislipémicos, 4 (5.1%) diabéticos, 3 (3.8%) EPOC y 1 (1.3%) paciente con enfermedad renal crónica en estadio III.

Las vías de adquisición de la infección por VIH fueron: 40 (50.6%) pacientes por uso de drogas por vía parenteral (UDVP), 16 (20.3%) transmisión sexual por relaciones heterosexuales (HTX), 8 (10.1%) hombres mediante relaciones homosexuales (HSH), 4 (5.1%) contagios mediante trasfusión de hemoderivados, tan sólo se registró 1 (1.3%) caso de transmisión vertical.

Uno de los pacientes de la muestra presentaba dos posibles vías de adquisición de la infección (UDVP y HSH).

En tan sólo uno de los pacientes de la muestra no quedaba registrada la vía de contagio de la enfermedad.

Cumplían criterios definitivos de SIDA 38 pacientes (48.1%). Las causas de SIDA fueron: 14 infecciones por micobacterias (incluyendo tanto *M. tuberculosis* como otras micobacterias atípicas), 6 neumonías por *P. jiroveccii*, 6 casos de toxoplasmosis, 4 candidiasis diseminadas, 2 sarcomas de Kaposi y 1 caso de herpes Zoster.

Además se registró el caso de un paciente en el que se diagnosticaron un total de 3 eventos definitivos de SIDA: infección por *P. jiroveccii*, toxoplasmosis y sarcoma de Kaposi.

La edad media al diagnóstico de la infección por VIH fue 33.8 años con una desviación estándar de  $\pm 11.97$  años y unas edades comprendidas entre 0 y 69 años.

Dividiendo la población en 3 rangos de edad ( $\leq 25$  años, de 26 a 50 años y  $\geq 51$  años), observamos que más de la mitad de la muestra (53 pacientes 67.1%) se encuentran en el rango de edad de 26 a 50 años, mientras que 19 (24.1%) eran menores de 26 años y tan sólo 7 (8.9%) superaban los 50 años de edad (Tabla 1).

La edad media al diagnóstico de la neoplasia fue de 47 años, con una desviación estándar de  $\pm 9.4$  y unas edades comprendidas entre los 23 y los 78 años.

Si distribuimos la población en los mismos rangos de edad que lo hemos hecho para la edad al diagnóstico de la infección por VIH (Tabla 1) observamos de nuevo que la mayor parte de pacientes se encuentran en el grupo de 26 a 50 años, un total de 51 (64.6%), mientras que 27 (34.2%) son mayores de 50 años y tan sólo 1 (1.3%) paciente era menor de 26 años al diagnosticarse la neoplasia.

Rango de edad (años)	Diagnóstico de VIH	Diagnóstico de neoplasia
$\leq 25$	19 (24.1%)	1 (1.3%)
26-50	53 (67.1%)	51 (64.6%)
$\geq 51$	7 (8.9%)	27 (34.2%)

Tabla 1. Número y porcentaje de pacientes por rango de edad al diagnóstico de la infección VIH y de la neoplasia.

Evaluamos los años transcurridos desde el diagnóstico de la infección hasta el momento del diagnóstico de la neoplasia, obteniéndose una media de 13.3 años con una desviación estándar de  $\pm 9.1$  años para la muestra general.

Destacar también que en 3 de los 79 pacientes (3.8%) se produjo el diagnóstico concomitante de VIH y neoplasia y en otros 3 más (3.8%) el diagnóstico oncológico precedió al de la infección (diagnosticándose la infección VIH en el primer año tras el diagnóstico de la neoplasia).

Si desglosamos en función del tipo de neoplasia los años transcurridos desde el diagnóstico de VIH hasta el diagnóstico oncológico (Tabla 2), observamos que la evolución libre de neoplasia más prolongada se dio en los pacientes con diagnóstico de CA (media 22.7 años con una desviación estándar de  $\pm 14.7$ ), seguido de CHC (media de 14.9 años, desviación estándar  $\pm 9.4$ ), CP (media 13.4 años, desviación estándar de  $\pm 9$ ), siendo el LH la neoplasia con menor tiempo de latencia desde el diagnóstico de la infección por VIH (media de 9.7, desviación estándar  $\pm 8.7$ ).

Neoplasia	Años de latencia (media y desviación estándar)
Linfoma de Hodgkin	9.7 ±8.7
Carcinoma anal	22.7 ±14.7
Cáncer de pulmón	13.4 ±9
Hepatocarcinoma	14.9 ±9.4

Tabla 2. Media y desviación estándar de los años transcurridos desde el diagnóstico de la infección VIH hasta el diagnóstico de la neoplasia, desglosado según el diagnóstico oncológico.

Al clasificar la prevalencia de cada uno de los tipos de TNDS de nuestra serie en tres periodos diferentes en función del TAR disponible en cada momento (Tabla 3), observamos que la mayoría de casos se agrupan fundamentalmente desde el año 1998 en adelante, momento en el que se dispone de tratamiento antirretroviral eficaz para el VIH. En el periodo denominado “TAR precoz” (comprendido entre 1998 y 2008) observamos: 7 casos LH (53.8%), 3 de CA (33.3%), 14 CP (37.8%) y 9 CHC (37.5%). Mientras que en el periodo denominado “TAR actual” (desde 2009 hasta la actualidad) observamos: 6 casos LH (46.2%), 6 de CA (66.7%), 19 CP (51.4%) y 14 CHC (58.3%). Solamente hubo 4 casos de CP (10.8%) y 1 CHC (4.2%) en lo que denominaríamos periodo “pre-TAR”, incluido desde 1984 a 1997.

	Linfoma Hodgkin N=13	Carcinoma anal N=9	Cáncer pulmón N=37	Hepatocarcinoma N=24
Pre-TAR (1984-1997)			4 (10.8%)	1 (4.2%)
TAR precoz (1998-2008)	7 (53.8%)	3 (33.3%)	14 (37.8%)	9 (37.5%)
TAR actual (2009- )	6 (46.2%)	6 (66.7%)	19 (51.4%)	14 (58.3%)

Tabla 3. Prevalencia de cada uno de los TND de la serie en función del periodo establecido en relación con TAR disponible.

En lo que respecta al estado inmunológico de los pacientes la mediana del nadir de CD4 alcanzado fue 79 células/ml, con un rango intercuartílico entre 37 y 251 células/ml.

Distribuyendo los pacientes en diferentes rangos según el nadir de CD4 alcanzado se comprobó que el 50.6% de la muestra (40 pacientes) alcanzaron un nadir CD4 por debajo de 100 células/ml, 11 pacientes (13.9%) llegaron a un nadir entre 100-199 células/ml, 20 (25.3%) se situaron entre 200-499 células/ml y sólo 2 pacientes quedaron por encima de las 500 células/ml. En 6 pacientes no se dispone de este dato.

En cuanto al cociente CD4/CD8 al diagnóstico de la infección VIH, el 54.4% (43 pacientes) de la muestra presentaba un cociente inferior a 0.5, en el 16.5% (13 pacientes) el cociente se situaba entre 0.5-1 y el 3.8% (3 pacientes) presentaba un cociente invertido. No se obtuvieron datos sobre esta variable en 20 pacientes de la muestra.

Por otra parte, la distribución por rangos de cociente CD4/CD8 al diagnóstico de la neoplasia (Tabla 4) resultó de la siguiente manera: 39.2% (31 pacientes) presentaban un cociente por debajo de 0.5, en 15.2% (12 pacientes) se cuantificó un cociente 0.5-1 y en 6 pacientes se obtuvo un cociente superior a 1. En 30 pacientes de la muestra no se obtuvieron datos para esta variable.

Valor cociente CD4/CD8	Diagnóstico VIH	Diagnóstico de neoplasia
<0.5	43 (54.4%)	31 (39.2%)
0.5-1	13 (16.5%)	12 (15.2%)
>1	3 (3.8%)	6 (7.6%)
Pérdidas	20 (25.3%)	30 (38%)

Tabla 4. Distribución de los pacientes según el cociente CD4/CD8 al diagnóstico de la infección VIH y al diagnóstico de la neoplasia respectivamente.

Atendiendo al control virológico en el momento del diagnóstico de la infección observamos un gran número de pérdidas en esta variable (42 pacientes, 53.2%). De los 37 pacientes en los que sí se hallaron datos, 13 (16.5%) presentaban cargas virales por debajo de 100.000 copias/ml y 24 (30.4%) por encima de dicha cifra (Tabla 5).

En cuanto a la carga viral al diagnóstico de la neoplasia 41 pacientes (51.9%) presentaron una carga viral indetectable, 25 (31.6%) se encontraban por debajo de las 100.000 copias/ml y 7 (8.9%) superaron las 100.000 copias/ml (Tabla 5).

De los 79 pacientes, 64 (81%) se encontraban recibiendo TARGA en el momento del diagnóstico de la neoplasia. Atendiendo a las líneas de TARGA cumplimentadas hasta dicho momento: 29 (36.7%) recibieron  $\leq 3$  líneas diferentes, 18 (22.8%) habían recibido de 4 a 6 líneas, y 13 (16.5%) habían seguido más de 6 líneas de tratamiento distintas. Los 19 pacientes restantes (24.1%) eran aquellos en los que no se obtuvieron datos acerca de las líneas de tratamiento cumplimentadas al diagnóstico de la neoplasia, así como pacientes que no recibían tratamiento al diagnosticarse el TNDS.

Carga viral (copias/ml)	Diagnóstico VIH	Diagnóstico neoplasia
Indetectable	0	41 (51'9%)
<100.000	13 (16'5%)	25 (31'6%)
>100.000	24 (30,4%)	7 (8'9%)
Pérdidas	42 (53,2%)	6 (7'6%)

Tabla 5. Distribución de los pacientes según la carga viral al diagnóstico de la infección VIH y al diagnóstico de la neoplasia respectivamente.

#### *Datos de pacientes con linfoma de Hodgkin*

En 8 de los 13 casos de linfoma de Hodgkin incluidos se constató infección por VEB mediante carga viral en plasma o con serologías positivas para IgM.

La edad media de los pacientes al diagnóstico fue de 41 años con una desviación estándar  $\pm 11.4$ , con un rango de edad de 23 a 61 años. Un 69.2% (9) de los pacientes se encontraban en el rango de edad de 26 a 50 años, 1 (7.7%)  $\leq 25$  y 3 (23.1%)  $\geq 51$  años (Tabla 6).

De los 13 casos diagnosticados de LH, 9 pacientes (69.2%) habían desarrollado SIDA cuando se diagnosticó la neoplasia.

La clasificación de los sujetos según el estadiaje al diagnóstico fue: 4 pacientes (30.8%) estadios precoces (I/II) y 8 (61.5%) estadios avanzados (III/IV). En un paciente no se obtuvieron datos para esta variable (Tabla 7).

En el momento del diagnóstico de la neoplasia 10 pacientes (76.9%) recibían TAR, mientras que 3 (23.1%) no se encontraban en tratamiento.

En cuanto al tiempo de cumplimentación de TAR hasta el diagnóstico de linfoma, 6 pacientes (46.2%) se encontraban en tratamiento desde hacía menos de 5 años, 3 (23.1%) desde hacía más de 10 y tan sólo 1 (7'7%) se clasificó en el grupo de tratamiento de 5 a 10 años. Los 3 pacientes (23.1%) restantes son aquellos que no recibían TAR en el momento del diagnóstico.

De los pacientes que recibían TAR al diagnóstico de LH, 6 (46.2%) habían cumplimentado  $\leq 3$  líneas, 1 (7.7%) había recibido 4-6 líneas y 3 pacientes (23.1%)  $> 6$ .

#### *Datos de pacientes con cáncer anal*

De entre los 9 casos de neoplasia anal, en 4 se confirmó infección por el VPH.

La edad media al diagnóstico fue 43 años con una desviación estándar de  $\pm 6.8$  y unas edades comprendidas entre 36 y 64 años; 6 pacientes (66.7%) tenían edades comprendidas entre los 26 y los 50 años y 3 (33.3%) superaba los 50 años (Tabla 6).

En 5 de los casos (55.5%) al diagnóstico de la neoplasia los pacientes habían desarrollado SIDA.

La clasificación de los pacientes con CA según el estadio en el momento del diagnóstico fue: 3 (33.3%) in situ o estadio I, 5 pacientes (55.6%) en estadio II/III y 1 (11.1%) paciente en estadio IV (Tabla 7).

En el momento del diagnóstico de CA 8 pacientes (88.9%) recibían TAR, mientras que en 1 caso (11.1%) no se obtuvieron datos acerca de si recibía o no tratamiento.

La distribución en base al tiempo que se encontraban en TAR en el momento del diagnóstico de la neoplasia, teniendo en cuenta que en 4 pacientes no se obtuvieron datos respecto de esta variable, fue: 1 paciente (11.1%) cumplimentaba desde hacía menos de 5 años, 1 (11.1%) paciente entre 5 y 10 años y 3 (33.3%) desde hacía más de 10.

En cuanto a las líneas de TAR recibidas al diagnosticarse la neoplasia, 1 paciente (11.1%) había recibido  $\leq 3$  líneas, 2 (22.2%) 4-6 y otros 2 (22.2%) habían cumplimentado  $>6$  líneas diferentes. En 4 pacientes (44.4%) no se obtuvieron datos respecto de esta variable.

#### *Datos de pacientes con cáncer de pulmón*

La distribución de los 37 casos de CP según el tipo histológico observada fue: 12 (32.4%) adenocarcinoma, 10 (27%) carcinoma epidermoide, 5 (13.1%) carcinoma microcítico, 1 (2.7%) carcinoma broncopulmonar y 1 (2.7%) carcinoma anaplásico. Los 6 casos restantes los informes de la biopsia no fueron concluyentes.

En cuanto al hábito tabáquico, 25 (67.6%) pacientes eran fumadores activos en el momento del diagnóstico y 2 (5.4%) exfumadores. Únicamente 6 (16.2%) pacientes eran no fumadores. En los 4 pacientes restantes (10.8%) no se obtuvo información respecto de este dato.

La edad media al diagnóstico de CP fue 49.9 años con una desviación estándar de  $\pm 9.8$  y unas edades comprendidas entre los 31 y 78 años. De estos, 24 (64.9%) casos tenían edades comprendidas entre los 26 y 50 años y 13 (35.1%) eran mayores de 50 años (Tabla 6).

De entre los 37 pacientes con diagnóstico de CP, 19 (51.3%) habían desarrollado SIDA al diagnóstico de la neoplasia.

La clasificación de los pacientes en base al estadiaje en el momento del diagnóstico de la neoplasia resultó: 10 pacientes (27%) estadíos I/II, 9 pacientes (24.3%) en estadio III, 15 (40.5%) pacientes en estadio IV (Tabla 7).

Al diagnóstico de la neoplasia 29 pacientes (78.4%) se encontraban recibiendo TAR, mientras que 8 (21.6%) no estaban recibiendo tratamiento.

En cuanto a los años en tratamiento antirretroviral al diagnóstico de la neoplasia pulmonar 12 pacientes (32.4%) llevaban menos de 5 años en tratamiento, 9 (24.3%) estaban tratados entre 5 y 10 años y 7 (18.9%) superaban los 10 años de tratamiento. En 9 (24.4%) pacientes no se obtuvieron datos en lo que respecta a esta variable.

Aquellos que estaban recibiendo TAR, 14 (37.8%) habían cumplimentado  $\leq 3$  líneas distintas, 10 (27%) habían recibido 4-6 líneas y 4 (10.8%)  $> 6$ . En 9 (24.4%) de ellos no se obtuvieron datos respecto las líneas de TAR recibidas.

#### *Datos de pacientes con hepatocarcinoma*

De los 24 casos de hepatocarcinoma diagnosticados, 21 (87.5%) presentaban coinfección por VHC y 7 (29.2%) por VHB. De estos 7 pacientes, tan sólo 1 (14.3% de los pacientes con infección por VHB) era mono infectado por VHB, los 6 (85.7%) restantes presentaban coinfección VHB/VHC. Además 6 pacientes (25%) referían consumo abusivo de alcohol.

Todos los pacientes con infección por VHB se encontraban en régimen de tratamiento antirretroviral activo frente a ella. Por otra parte 13 de los 21 pacientes (61.9%) con infección por VHC habían recibido tratamiento en diferentes regímenes: 6 de ellos (46.2%) interferón + ribavirina (IF+RBV), 2 (15.4%) antivirales de acción directa (AAD) y 5 (38.5%) habían recibido inicialmente régimen IF+RBV con posterior rescate con AAD. De todos ellos en 8 (61.5%) se alcanzó respuesta viral sostenida (RVS).

En 23 de los casos de CHC recogidos (95.8%) se observó que asentaban sobre hígado con fibrosis grado F4, mientras que en 1 (4.2%) no se obtuvieron datos respecto de esta variable. Se documentó realización de screening ecográfico en 13 de los 23 pacientes con CHC (54.2%).

El diagnóstico de CHC fue casual o debido al screening en 14 de los 24 pacientes (58.3%), mientras que en 7 (29.2%) el diagnóstico se realizó a raíz de realizar el estudio por aparición de síntomas. En 3 (12.5%) pacientes no obtuvimos datos respecto a esta variable.

La edad media al diagnóstico de CHC resultó ser 48.7 años con una desviación estándar de  $\pm 6.6$ , con un rango de edad comprendido entre 39 y 63 años. De los 24 pacientes totales, 13 (54.2%) de se agruparon en el rango de edad de 26 a 50 años, mientras que 11 (45.8%) se incluyeron en el grupo  $\geq 51$  años (Tabla 6).

Un total de 9 (37.5%) pacientes habían desarrollado SIDA cuando se diagnosticó la neoplasia.

La clasificación de los pacientes en función del estadiaje en el momento del diagnóstico resultó: 13 pacientes (54.2%) con lesión única, 5 pacientes (20.8%) CHC multicéntrico y 2 pacientes (8.3%) CHC metastásico. En 4 de los casos no se encontró información referente al estadio en el momento del diagnóstico (Tabla 7).

Tan sólo 1 paciente de los 24 (4.2%) no estaba recibiendo TAR en el momento del diagnóstico de HCH.

Los años de cumplimentación de tratamiento antirretroviral de los pacientes al diagnóstico de hepatocarcinoma observada fue: 5 pacientes (20.8%) en tratamiento durante menos de 5 años, 5 (20.8%) pacientes en tratamiento de 5 a 10 años y 8 (33.3%) durante más de 10 años. En 6 de los pacientes no se obtuvieron datos en lo referente a esta variable.

En cuanto a las líneas de TAR recibidas por los pacientes en el momento del diagnóstico de HCC: 8 pacientes (33.3%) habían recibido  $\leq 3$  líneas, 6 (25%) 4-6 y 5 (20.8%) habían cumplimentado  $>6$  líneas diferentes. En otros 5 pacientes (20.8%) no se obtuvieron datos acerca de las líneas de TAR recibidas.

Neoplasia	Linfoma Hodgkin N=13	Cáncer anal N=9	Cáncer pulmón N=37	Hepatocarcinoma N=24
Edad				
≤25	1 (7.7%)	0	0	0
26-50	9 (69.2%)	6 (66.7%)	24 (64.9%)	13 (54.2%)
≥51	3 (23.1%)	3 (33.3%)	13 (35.1%)	11 (45.8%)
Pérdidas	-	-	-	-

Tabla 6. Edad al diagnóstico de la neoplasia clasificado por tipos de neoplasia.

Neoplasia	Linfoma Hodgkin N=13	Cáncer anal N=9	Cáncer pulmón N=37	Hepatocarcinoma N=24
Estadio al diagnóstico				
Precoz	4 (30.8%)	3 (33.3%)	10 (27%)	13 (54.2%)
Avanzado	8 (61.5%)	5 (55.6%)	9 (24.3%)	5 (20.8%)
Metastásico		1 (11.1%)	15 (40.5%)	2 (8.3%)
Pérdidas	1 (7.7%)	-	3 (8.2%)	4 (16.7%)

Tabla 7. Estadío al diagnóstico de los pacientes para cada una de las neoplasias.

### *Estado inmunológico*

Con respecto a la situación inmunológica en el momento del diagnóstico de la neoplasia (tabla 6), observamos que en todos los tipos de neoplasia estudiados el cociente CD4/CD8 era menor de 0.5 en cerca de la mitad de los pacientes excepto en los pacientes con CHC (53.8% en LH, 55.6% en CA, 43.2% en CP, 20.8% en HCH).

Al comparar los porcentajes de pacientes con cociente menor de 0.5 al diagnóstico de la infección y al diagnóstico de la neoplasia (Tabla 8), se observa como en los grupos CP y CHC el porcentaje de pacientes con un cociente inferior a 0.5 es menor al diagnóstico de la neoplasia que al diagnóstico de la infección por VIH, por lo que a pesar de alcanzar una mejor situación inmune estos no impide que se desarrolle el proceso oncológico. En el caso de LH había un mismo porcentaje de pacientes con cociente menor a 0.5 en ambos momentos, mientras que en los pacientes con CA incluso se

apreciaba un aumento de los pacientes con cifras del cociente inferiores a 0.5 al diagnosticarse la neoplasia.

Neoplasia	Linfoma Hodgkin N=13		Cáncer anal N=9		Cáncer pulmón N=37		Hepatocarcinoma N=24	
	Dx VIH	Dx neoplasia	Dx VIH	Dx neoplasia	Dx VIH	Dx neoplasia	Dx VIH	Dx neoplasia
<0.5	7 (53.8%)	7 (53.8%)	4 (44.4%)	5 (55.6%)	22 (59.5%)	16 (43.2%)	12 (50%)	5 (20.8%)
0.5-1	3 (23.1%)	0	2 (22.2%)	1 (11.1%)	5 (13.5%)	6 (16.2%)	3 (12.5%)	6 (25%)
>1	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.7%)	2 (5.4%)	2 (8.3%)	3 (12.5%)
Pérdidas	3 (23.1%)	5 (38.5%)	-	-	9 (24.3%)	13 (35.1%)	7 (29.2%)	10 (41.7%)

Tabla 8. Cociente CD4/CD8 al diagnóstico de la infección VIH y de la neoplasia respectivamente para cada uno de los tipos de cáncer.

Respecto al nadir de CD4 (Tabla 9) fue inferior a 100 células/ml en más de la mitad de los pacientes diagnosticados de LH (53.8%), CA (55.6%) y CP (56.8%). Sin embargo en los pacientes con CHC los valores del nadir de CD4 fueron más elevados (37% alcanzó nadir <100 células/ml y 58.3% <200 células/ml).

Neoplasia	Linfoma de Hodgkin N=13		Cáncer anal N=9		Cáncer pulmón N=37		Hepatocarcinoma N=24	
	Nadir CD4	CD4 Neoplasia	Nadir CD4	CD4 Neoplasia	Nadir CD4	CD4 Neoplasia	Nadir CD4	CD4 Neoplasia
<100	7 (53.8%)	2 (15.4%)	5 (55.6%)	1 (11.1%)	21 (56.8%)	9 (24.3%)	9 (37.5%)	3 (12.5%)
100-199	2	3	1	1	4	3	5	2

	(15.4%)	(23.1%)	(11.1%)	(11.1%)	(10.8%)	(8.1%)	(20.8%)	(8.3%)
200-499	2	3	1	3	9	8	8	10
	(15.4%)	(23.1%)	(11.1%)	(33.3%)	(24.3%)	(21.6%)	(33.3%)	(41.7%)
≥500	0	3	1	4	1	11	1	8
		(23.1%)	(11.1%)	(44.4%)	(2.7%)	(29.7%)	(4.2%)	(33.3%)
Pérdidas	2	2	1	0	2	6	1	1
	(15.4%)	(15.4%)	(11.1%)		(5.4%)	(16.2%)	(4.2%)	(4.2%)

Tabla 9. Nadir de CD4 alcanzado y CD4 al diagnóstico de la neoplasia clasificado para cada tipo de tumor.

En cuanto a la situación inmunológica en el momento del diagnóstico de la neoplasia, los tumores que presentaron cifras de CD4 más bajas fueron: LH (mediana de 62 células/ml y rango intercuartílico 39-179 células/ml), CA (mediana 68 células/ml, rango intercuartílico 13.2-366 células/ml), CP (mediana 74 células/ml, rango intercuartílico 28-243 células/ml). El CHC sin embargo presentaba una mediana de CD4 al diagnóstico de cáncer más alejada de las cifras observadas en el resto de tumores estudiados, mediana 169 células/ml y rango intercuartílico 46-278 células/ml.

#### Control virológico

En cuanto al control de las cargas virales plasmáticas de VIH (CVP), los pacientes que al diagnóstico de la neoplasia se encontraban con cargas virales indetectables fueron sobre todo aquellos con diagnóstico de CHC (83.3%), seguidos de los pacientes con CA (55.6%), LH (38.5%) y CP (32.4%) (Tabla 10).

Los pacientes que al diagnóstico de la neoplasia presentaron cargas virales bajas (<100.000 copias/ml) fueron: LH (46.2%), CP (43.2%), CA (33.3%) y CHC (12.5%) (Tabla 10).

Por último los pacientes con cargas virales altas (>100.000 copias/ml) en el momento del diagnóstico de la neoplasia: CP (13.5%), CA (11.1%) y LH (7.7%) (Tabla 10).

Neoplasia	Linfoma Hodgkin N=13		Cáncer anal N=9		Cáncer pulmón N=37		Hepatocarcinoma N=24	
Carga viral (copias/ml)	Dx VIH	Dx neoplasia	Dx VIH	Dx neoplasia	Dx VIH	Dx neoplasia	Dx VIH	Dx neoplasia

Indetectable	0	5 (38.5%)	0	5 (55.6%)	0	12 (32.4%)	0	20 (83.3%)
<100.000	3 (23.1%)	6 (46.2%)	2 (22.2%)	3 (33.3%)	5 (13.5%)	16 (43.2%)	4 (16.7%)	3 (12.5%)
>100.000	4 (30,8%)	1 (7.7%)	3 (33.3%)	1 (11.1%)	15 (40.5%)	5 (13.5%)	3 (12.5%)	0
Pérdidas	6 (46.2%)	1 (7.7%)	4 (44.4%)	0	17 (45.9%)	4 (10.8%)	17 (70.8%)	1 (4.2%)

Tabla 10. Carga viral al diagnóstico de la infección VIH y de la neoplasia respectivamente para cada uno de los tipos de cáncer.

### *Respuesta al tratamiento y evolución*

Al diagnosticarse la neoplasia 51 pacientes (64.6%) se encontraban en tratamiento con esquema de triple terapia estándar (27 (34.2%) con inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos como tercer fármaco, 19 (24.1%) con inhibidor de la proteasa y 5 (6.3%) con inhibidores de la integrasa). Otros esquemas de tratamiento observados fueron: inhibidores de la proteasa en monoterapia en 4 pacientes (5.1%), 1 paciente (1.3%) con inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos en monoterapia, además de 7 (8.9%) con pautas de tratamiento complejas con más de 3 fármacos. Además 12 pacientes (15.2%) no se encontraban en tratamiento al diagnosticarse el TND y en 4 (5.1%) no se obtuvieron datos en cuanto al esquema de TAR. Al iniciar el tratamiento de la neoplasia en 51 pacientes no se modificó el TAR (64.6%), mientras que en 21 (26.6%) sí hubo modificaciones de los fármacos utilizados, los cuales incluyen 8 pacientes que no estaban en tratamiento en los que se inició TAR al diagnosticarse la neoplasia.

El esquema de tratamiento que recibieron los pacientes con LH: 2 pacientes (15.4%) esquema combinado de radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) y 9 (69.2%) únicamente QT. En 2 (15.4%) casos no se obtuvieron datos respecto de esta variable.

Los pacientes con CA recibieron las siguientes pautas de tratamiento: 4 (44.4%) pacientes únicamente precisaron cirugía (Qx), otros 4 (44.4%) QT + RT y 1 (11.1%) Qx + QT.

Los esquemas de tratamiento para CP recibidos por los pacientes fueron: 11 pacientes (29.7%) QT + RT, 6 (16.2%) Qx, 5 (13.5%) QT, 4 (10.8%) Qx+RT, 2 (5.4%) Qx + QT y 2 (5.4%) RT. 1 (2.7%) paciente no recibió tratamiento activo frente a la neoplasia. En 6 (16.2%) pacientes no se obtuvieron datos.

En cuanto a los tratamientos recibidos por los pacientes con CHC: 4 pacientes (16.7%) recibieron trasplante hepático (TH), 4 (16.7%) fueron tratados mediante quimioembolización (QE), 3 (12.5%) recibieron QT, 2 (8.3%) QE + TH, 2 (8.3%) QT + TH, 2 (8.3%) radiofrecuencia (RF) + TH y 1 paciente (4.2%) fue tratado exclusivamente mediante RF. En 5 casos (20.8%) no se hallaron datos respecto al tratamiento recibido.

Los tumores que presentaron los mayores porcentajes de curación tras la administración de tratamiento en sus diferentes combinaciones fueron: en primer lugar el CA (55.6%) seguido de LH (46.2%) y CHC (41.7%). Los pacientes con CP son los que presentaron un menor porcentaje de curaciones, siendo además el tumor con mayor porcentaje de muertes por causa directa (64.9% de los pacientes con cáncer de pulmón fallecieron por evolución de la enfermedad). El CHC y LH también presentaron elevados porcentajes de fallecimiento por progresión de la enfermedad, 50% y 46.2% respectivamente (Tabla 11).

Evolución	Linfoma Hodgkin	Cáncer anal	Cáncer pulmón	Hepatocarcinoma
Curación	6 (46.2%)	5 (55.6%)	6 (16.2%)	10 (41.7%)
Enfermedad estable	0	2 (22.2%)	4 (10.8%)	2 (8.3%)
Muerte directa por neoplasia	6 (46.2%)	2 (22.2%)	24 (64.9%)	12 (50%)
Muerte independiente de neoplasia	1 (7.7%)	0	0	0
No evaluado	-	-	1 (2.7%)	-
Pérdidas	-	-	2 (5.4%)	-

Tabla 11. Evolución de cada tipo de neoplasia.

## Discusión

Tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad en el tratamiento de los pacientes VIH se ha visto reducida la incidencia de procesos asociados a estados avanzados de inmunosupresión. Como contrapunto a esta situación, hoy en día observamos patologías asociadas al envejecimiento, que hasta el momento no se habían dado en este colectivo de pacientes. Dentro de este grupo de patologías se enmarcan los TNDS, un grupo heterogéneo de neoplasias que se comportan con mayor agresividad en estos pacientes que en el resto de la población. Entre estas neoplasias destacan por su relevancia clínica las cuatro incluidas en este trabajo (CP, CA, CHC y LH).

Con el objetivo de analizar las características principales de los pacientes que desarrollan este tipo de neoplasias surge este estudio, cuya principal limitación es el carácter retrospectivo del mismo, lo cual condiciona pérdidas en las variables estudiadas. El propio carácter retrospectivo impide la inferencia de relaciones de causalidad entre las variables estudiadas, por lo que sería interesante un estudio prospectivo para establecer relaciones causales significativas.

Dado que en el registro del cual se han obtenido los pacientes incluidos en el estudio se encuentran todos los pacientes con infección por el VIH atendidos en la consulta externa del Hospital Universitario La Fe de Valencia, coexisten casos correspondientes a diferentes momentos en el tiempo, por lo que los datos de resultados obtenidos en pruebas complementarias pueden variar de unos sujetos a otros, en función de las pruebas disponibles en el momento en el que tuvo lugar la asistencia. Finalmente referir que, dado el pequeño tamaño muestral, los datos obtenidos son difícilmente extrapolables a otros contextos.

En cuanto a los resultados acerca de datos demográficos de la muestra destaca la predominancia del sexo masculino que constituye un 86,1% de la muestra, con una edad media al diagnóstico de la infección por VIH de 33,8 años y desviación estándar de  $\pm 11,97$ . Siendo la vía de adquisición más frecuente el uso de drogas parenterales (50,6%), seguido de la transmisión mediante relaciones sexuales (heterosexuales 20,3%, HSH 10,1%).

Existe consonancia entre los 4 tipos de TNDS en cuanto al momento de su diagnóstico, dado que más de la mitad de los casos se diagnosticaron en adultos jóvenes con edades

comprendidas entre los 26 y 50 años (un 69.2% de los casos de LH, 66.7% CA, 64.9% CP y 54.2% en CHC), mientras que el resto de casos se diagnosticaron a edades superiores a los 50 años, lo cual concuerda con los trabajos que apuntan a que el desarrollo de los TNDS guarda relación con la edad y no con la infección <sup>(12)</sup>. La media de años de evolución de la infección hasta el diagnóstico de la neoplasia resultó 13.3 años con una desviación estándar de  $\pm 9.1$  años para la muestra general, siendo el linfoma de Hodgkin la neoplasia con menor tiempo de latencia desde el diagnóstico de VIH ( $9.7 \pm 8.7$ ), y el carcinoma anal el que más ( $22.7 \pm 14.7$ ).

En cuanto a la agrupación de los pacientes según el diagnóstico, el TNDS más frecuente fue el CP (37 pacientes, 44.6%), seguido del CHC (24 pacientes, 28.9%), LH (13 pacientes, 15.7%) y finalmente CA (9 pacientes, 10.8%). De acuerdo con los datos de la literatura el cáncer de pulmón es el más frecuente en nuestra muestra (siendo el subtipo histológico más frecuente el adenocarcinoma<sup>(30)</sup>). Probablemente el hecho de que el CHC sea el segundo en frecuencia guarde relación con la alta incidencia de coinfección por virus hepatotropos en este colectivo de pacientes. Al igual que en otras series de nuestro entorno la coinfección por VHC ha sido muy prevalente, con cifras entre 30-40%. Entre los 84 casos incluidos en este estudio 15 (19%) tenían coinfección por VHB, y 49 (62%) por VHC. De estos 49 pacientes infectados por VHC 20 (40.8%) recibieron tratamiento, 11 (55%) en el periodo previo a la aparición de los AAD y 9 (45%) tras el inicio del uso de estos tratamientos. En 14 pacientes (70%) se alcanzó RVS tras la administración de los tratamientos.

Recalcar también que el grueso de casos de nuestra serie se diagnosticaron en épocas en las que ya se disponía de tratamientos eficaces para la infección VIH, datos que se encuentran en consonancia con los trabajos que relacionan el aumento de la incidencia de los TNDS con la mayor expectativa de vida asociada al uso del TARGA <sup>(13, 23)</sup>.

En cuanto al estado inmunológico de los pacientes al diagnóstico de la neoplasia se destaca que en aquellos pacientes en los que se obtuvieron datos, tan sólo 6 (7.6%) presentaban un cociente CD4/CD8 superior a 1, mientras que en 31 (39.2%) el valor del cociente era inferior a 0.5. Estos datos concuerdan con los estudios que correlacionan el presentar recuentos bajos de CD4 con la mayor incidencia de tumores epiteliales y asociados a infecciones víricas, señalando la inmunodeficiencia asociada a la infección

por VIH como factor patogénico o al menos favorecedor del desarrollo de los TNDS (10 25, 26, 27).

Atendiendo al control inmunológico de los pacientes según el tipo de neoplasia diagnosticado, observamos que los pacientes con CHC eran los que presentaban un mejor perfil inmune dado que tan sólo el 20.8% de los sujetos pertenecientes a este grupo presentaban un cociente CD4/CD8 inferior a 0.5, mientras que los pacientes con CP eran los que presentaban peor control inmune, presentando un cociente CD4/CD8 inferior a 0.5 el 55.6% de los pertenecientes a este grupo.

Al observar el nadir de CD4 alcanzado por los pacientes de cada neoplasia (parámetro relacionado con el riesgo posterior de desarrollo de neoplasia de los pacientes VIH), volvemos a ver cómo los pacientes con diagnóstico de CHC alcanzan un nadir menos acusado en comparación con el resto de los pacientes con otros diagnósticos (58.3% CD4 por debajo de 200 células/ml y 37.5% con nadir por debajo de 100 células/ml). Mientras que en el caso de CP, CA y LH más de la mitad de los pacientes alcanzaron nadires <100 células/ml (56.8%, 55.6% y 53.8% respectivamente).

Sin embargo, 41 pacientes (51.9%) tenían carga viral indetectable al diagnóstico de la neoplasia.

Dado que en estudios como la cohorte Kaiser se ha observado que las neoplasias en estos pacientes presentan un comportamiento más agresivo con estadíos más avanzados en el diagnóstico, en nuestra muestra también se recogió esta variable, evidenciándose que tanto en los casos de LH, CA y CP la neoplasia se encontraba en estadíos avanzados ya en el momento del diagnóstico. Siendo el cáncer de pulmón en nuestra muestra el proceso oncológico más agresivo, con mayor número de pacientes que debutaban con metástasis (40.5%). Estos datos son concordantes con los publicados en la literatura que señalan a esta neoplasia como la primera causa de muerte tumoral en los pacientes con VIH en la actualidad. En contraposición, los pacientes con hepatocarcinoma fueron los que presentaron un mayor porcentaje con estadíos precoces al diagnóstico, el 54.2% se diagnosticó en la fase de hepatocarcinoma con lesión única. Probablemente el diagnóstico precoz de dicha neoplasia guarde relación con el screening periódico mediante ecografía de los pacientes con cirrosis establecida.

Las modificaciones del TAR al diagnosticarse la neoplasia buscan evitar interacciones con los tratamientos oncológicos y esto se ve favorecido en la actualidad los inhibidores de la integrasa. En las guías GeSIDA de 2016 se establece la recomendación de modificar la pauta de TAR para evitar la toxicidad sobreañadida por las interacciones con la QT, preservando la eficacia del mismo. Raltegravir por el perfil de interacciones que presenta es el fármaco de elección a utilizar en pacientes en QT, mientras que los inhibidores de la proteasa son los que peor perfil de interacciones presentan como ya es sabido. Por lo tanto al iniciar una QT es necesario vigilar la aparición de efectos adversos derivados de interacciones con el TAR se modifique éste o no.

Los regímenes de tratamiento de las diferentes neoplasias no variaron respecto de las recibidas por no VIH, aplicando las diferentes combinaciones de tratamientos en función del estadio en el que se encontrara la neoplasia.

Finalmente, en lo referente a la evolución el cáncer anal es la neoplasia que presentó un mejor porcentaje de respuestas al tratamiento de la neoplasia una vez instaurado con un porcentaje de curación de 55.6%. Por otro lado el cáncer de pulmón resultó la neoplasia con mayor porcentaje de muertes directas por evolución de la enfermedad, un 64.9% de los pacientes con dicho diagnóstico.

Dadas las características de nuestro estudio no podemos concluir datos en cuanto a la evolución de las neoplasias, sin embargo, en la literatura se han publicado datos de cohortes en los que se pone de manifiesto la peor respuesta al tratamiento del cáncer a pesar de recibir el mismo tratamiento que la población no VIH<sup>(12)</sup>. Dado el comportamiento más agresivo de estas neoplasias, sería interesante implementar estrategias orientadas al diagnóstico precoz, permitiendo que el tratamiento sea más efectivo. Mientras que en el caso del CHC está establecido el screening mediante ecografía periódica en pacientes con fibrosis F4 para el diagnóstico precoz, en el caso del CP se están realizando estudios para determinar la rentabilidad de realizar TAC pulmonar de baja radiación como prueba de screening en población VIH (actualmente validado en población general). Aunque aún no hay resultados se espera que su uso sea tan rentable como en sujetos de la población general<sup>(28,29)</sup>.

## Conclusiones

En definitiva, los TNDS constituyen a día de hoy uno de los principales problemas en los pacientes VIH en términos de morbi-mortalidad.

La aparición de las mismas requiere de un periodo de latencia desde la adquisición de la infección, cuya duración depende de las propias características evolutivas de la neoplasia que se ven favorecidas por factores de riesgo que predisponen al desarrollo de la misma, tales como infecciones víricas que conllevan lesión epitelial prooncogénica, en el caso del CHC, LH y el CA, o estilos de vida asociados al desarrollo del cáncer tales como el tabaquismo o el hábito enólico, en el CP o el CHC. La neoplasia con menor tiempo de latencia fue el LH, mientras que el CA fue el que presentó una media de años de evolución de la infección más larga hasta el diagnóstico de la neoplasia.

Los pacientes con CHC eran los que presentaban un mejor perfil inmunológico en el momento del diagnóstico de la neoplasia, mientras que los pacientes con CP presentaron los cocientes CD4/CD8 más deprimidos. En consonancia con estos datos, los pacientes con CHC fueron los que presentaron el nadir de CD4 menos deprimido de las cuatro neoplasias estudiadas.

En cuanto al comportamiento de la neoplasia, en nuestra serie los pacientes con CP fueron los que presentaron peores perfiles con estadíos más avanzados en momento del diagnóstico y un mayor porcentaje de fallecimientos por evolución de la enfermedad. Mientras que el CHC fue tumor diagnosticado de forma más precoz, en probable relación con el screening ecográfico que se realiza a los pacientes con diagnóstico de cirrosis. El CA fue el que presentó mayor porcentaje de curaciones con el tratamiento.

Por lo tanto, aunque es un hecho que las neoplasias en pacientes VIH son un problema creciente, queda mucho por conocer acerca de los factores implicados en la etiopatogenia de estas neoplasias y el peso real que suponen los fenómenos inmunológicos secundarios a la infección crónica en el desarrollo de estas enfermedades. Debido a esto son necesarios más estudios para categorizar los factores de riesgo implicados con el objetivo de poder implantar circuitos de screening adecuados orientados al diagnóstico precoz de estas neoplasias de los pacientes en riesgo.

## Bibliografía

1. Valencia Ortega ME. Tumores no defintorios de SIDA o el gigante dormido: actualización. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica* 2013; 31(5): 319-327.
2. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cáncer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Me* 2008; 148(10): 728-36.
3. Berretta M. Clinical presentation and outcome of non-AIDS defining cancers, in HIV-infected patients in the ART-era: the Italian Cooperative Group on AIDS and tumors activity. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015; 19: 3619-3634.
4. Vaccher E, Serraino D, Carbone A, De Paoli P. The Evolving Scenario of Non-AIDS-Defining Cancers: Challenges and Opportunities of Care. *The Oncologist*. 2014;19(8):860-867.
5. Pinzone MR., Fiorica F, Di Rosa M, Malaguarnera G, Malaguarnera L, Cacopardo B., Zanghí G, Nunnari G. Non-AIDS-defining cancers among HIV-infected people. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2012; 16 (1377-1388).
6. Brugnaro P, Morelli E, Cattelan F, Petrucci A, Panese S, Esemè F, Cavinato F, Barelli A, Rauseo E. Non-acquired immunodeficiency síndrome defining malignancies among human immunodeficiency viruspositive subjects: Epidemiology and outcome after two decades of HAART era. *World Journal of Virology*, 2015; 12(4): 209-218.
7. Palacios R1, Pascual J, Cabrera E, Lebrón JM, Guerrero-León MA, del Arco A, Colmenero JD, Santos J. Lung cancer in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS*. 2014 Mar; 25(4):239-43.

8. Merchante N, Merino E, López-Aldeguer Jover F, Delgado-Fernández M, Galindo MJ, et al. Increasing incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients in Spain. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: 143-150
9. Borges Á. Combination antiretroviral therapy and cancer risk. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2017;12(1):12-19.
10. Reekie J, Kosa C, Engsig F, Monforte A, Wiercinska-Drapalo A, Domingo P et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer*. 2010; 116(22):5306-5315.
11. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, et al. Swiss HIV Cohort Study. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 1130-9.
12. Marcus J, Chao C, Leyden W, Xu L, Yu J, Horberg M et al. Survival among HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals with Common Non-AIDS-Defining Cancers. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2015; 24(8):1167-1173.
13. Shiels M, Pfeiffer R, Engels E. Age at Cancer Diagnosis Among Persons With AIDS in the United States. *Annals of Internal Medicine*. 2010; 153(7):452.
14. Grund B, Baker JV, Deeks SG, Wolfson J, Wentworth D, et al. Relevance of Interleukin-6 and D-Dimer for Serious Non-AIDS Morbidity and Death among HIV-Positive Adults on Suppressive Antiretroviral Therapy. *PLOS ONE* 2016; 11(5): e0155100.
15. Borges ÁH, Silverberg MJ, Wentworth D, Grulich AE, Fätkenheuer G, Mitsuyasu R, Tambussi G, Sabin CA, Neaton JD, Lundgren JD; INSIGHT SMART.; ESPRIT.; SILCAAT Study Groups.. Predicting risk of cancer during

- HIV infection: the role of inflammatory and coagulation biomarkers. *AIDS*. 2013 Jun 1; 27(9):1433-41.
16. Kieff E. Current perspectives on the molecular pathogenesis of virus-induced cancers in human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1998; 23:7–14.
  17. Cremer KJ, Spring SB, Gruber J. Role of human immunodeficiency virus type 1 and other viruses in malignancies associated with acquired immunodeficiency disease syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 1990; 82:1016–24.
  18. Adebamowo, C et al. Challenges in the Detection, Prevention, and Treatment of HIV-Associated Malignancies in Low- and Middle-Income Countries in Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 1: 67(0 1): S17–S26.
  19. Peter Reiss. The Art of Managing Human Immunodeficiency Virus Infection: A Balancing Act *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:1602–4.
  20. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier A, Belot A, Mary-Krause M, Duvivier C et al. Incidence of HIV-Related Anal Cancer Remains Increased Despite Long-Term Combined Antiretroviral Treatment: Results From the French Hospital Database on HIV. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(35):4360-4366.
  21. Crum-Cianflone N, Hullsiek K, Marconi V, Ganesan A, Weintrob A, Barthel R et al. Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence. *AIDS*. 2010; 24(4):535-543.
  22. Powels T, Robinson D, Stebbing J et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV Infection. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 884-90.
  23. Silverberg MJ. Et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS*. 2007; 12:21(14):1957-63.

24. Santos González J. coordinador. Guía práctica clínica sobre los tumores no defintories de SIDA e infección por VIH. Grupo de estudio del SIDA-SEIMC; 2014.
25. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 753-62.
26. Adebamowo, C et al. Challenges in the Detection, Prevention, and Treatment of HIV-Associated Malignancies in Low- and Middle-Income Countries in Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014; 1: 67(0 1): S17–S26
27. Grulich AE, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007 ;370:59-67.
28. Black W. Computed Tomography Screening for Lung Cancer in the National Lung Screening Trial. *Journal of Thoracic Imaging.* 2015; 30(2):79-87.
29. Denise R, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med,* 2011:365(5):395-409.
30. Brugnaro P et al. Non-AIDS definings malignancies among human immunodeficiency virus-positive subjects: Epidemiology and outcome after two decades of HAART era. *World Journal of Virology.* 2015; 4(3):209.