Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(5):319–327

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc

Revisión

Tumores no definitorios de sida o el gigante dormido: actualización

M.ª Eulalia Valencia Ortega

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Carlos III, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 20 de diciembre de 2011
Aceptado el 16 de marzo de 2012
On-line el 31 de mayo de 2012

Palabras clave:
Tumores no definitorios de sida
Neoplasias e infección por VIH
Comorbilidad y VIH

RESUMEN

Los tumores no definitorios de sida (TNDS) constituyen un grupo muy heterogéneo de neoplasias de importancia creciente en los pacientes con infección por VIH. Habitualmente aparecen en edades más tempranas que en la población general y su presentación suele ser atípica, con grandes masas tumorales o metástasis en el momento del diagnóstico. Su progresión es rápida, con alta tasa de recidivas y difícil manejo, lo que condiciona un peor pronóstico. En su patogénesis influyen el propio VIH, la coinfección por virus oncogénicos y la inmunodepresión. Los TNDS más frecuentes son los relacionados con la infección por el virus del papiloma humano, el carcinoma de pulmón, el hepatocarcinoma y el linfoma de Hodgkin. El tratamiento se basa en 3 pilares fundamentales: el tratamiento de la propia neoplasia, el uso de tratamiento antirretroviral, y la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades oportunistas. Los factores protectores más importantes frente a su desarrollo son un recuento de linfocitos CD4+ superior a 500/mm^3 y una carga viral indetectable.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Non-AIDS defining malignancies or the sleeping giant: an update

Keywords:
Non AIDS defining malignancies
Cancer and HIV infection
Comorbidity and HIV

ABSTRACT

Non-AIDS defining malignancies (NADM) are a very heterogeneous group of cancers with increasing importance in subjects with HIV infection. They develop in patients that are younger than general population and their clinical manifestations are usually atypical, with higher tumour grades, more aggressive clinical behaviour and metastatic disease. The outcome is poor, with rapid progression, a high rate of relapse, and a poor response to treatment. There are several factors that influence their development: HIV infection, chronic immunosuppression, and co-infection with some oncogenic viruses. The most frequent NADM are those associated with human papillomavirus infection, lung cancer, hepatic cancer, and Hodgkin lymphoma. Their management is based on three essential points: the treatment of the specific malignancy, the use of antiretroviral therapy, and the prophylaxis and treatment of opportunistic infections. The two factors significantly associated with prevention of NADM are a CD4+ lymphocyte count more than 500/mm^3, and an undetectable viral load.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las neoplasias malignas son, hoy por hoy, una de las principales causas de hospitalización y muerte en la población VIH positiva como consecuencia del uso del tratamiento antirretroviral (TAR) y la disminución de las infecciones oportunistas[1–3]. En la actualidad puede diagnosticarse un cáncer en el 25-40% de los pacientes, y mientras que en las épocas previas al TAR solo el 10% de las muertes eran de origen tumoral, ahora lo son hasta el 30%, alcanzando tasas entre 1,1 y 1,8 por 1.000 pacientes/año de seguimiento[3–5].

Desde las primeras descripciones de la infección por el VIH, una serie de neoplasias indicativas de inmunodeficiencia celular como el sarcoma de Kaposi (SK) y los linfomas no hodgkinianos (LNH), incluidos los linfomas cerebrales primarios, fueron consideradas criterio diagnóstico de sida. Posteriormente se observó que las mujeres VIH+ desarrollaban con más frecuencia neoplasia cervical intraepitelial (CIN) asociada al virus del papiloma humano (VPH) y carcinoma cervical invasivo, de tal forma que el cáncer de cuello uterino forma parte desde 1993 de las enfermedades definitorias de sida. Este grupo lo constituyen los tumores definitorios de sida (TDS), todos ellos relacionados con infecciones virales[6,7].

Por otro lado, de forma escasa durante los primeros años y con frecuencia creciente a partir de la introducción del TAR, se han diagnosticado tumores que no son indicativos de inmunodeficiencia y que no siempre tienen origen viral. Estas neoplasias se comportan

Correo electrónico: evalencia.hciii@salud.madrid.org

0213-005X/$ – see front matter © 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.03.015

de forma más agresiva por la coexistencia de la infección por VIH o tienen una incidencia más elevada aunque no presente significación estadística con respecto a la observada en la población no VIH. El conjunto de ellas recibe el nombre de tumores no definitorios de sida (TNDS), y las 2 más importantes son el linfoma de Hodgkin (LH) y la neoplasia de canal anal[8,9].

Aunque existen trabajos anteriores, el publicado por Frisch et al.[10] es uno de los primeros en los que se describe la asociación entre cáncer y VIH en la era pre-TAR (1978-1996). Entre 366.034 pacientes se diagnosticaron más de 60 tipos diferentes de TNDS, pero solo en 6 se encontró una asociación clara con la inmunodepresión: LH, labio, seminoma, tejidos blandos, pene y pulmón; los más frecuentes, con diferencia, fueron el LH (612 casos) y el carcinoma de pulmón (808 casos). Posteriormente, Herida et al.[11] realizaron en Francia un estudio con el objetivo de determinar la incidencia de TNDS antes (P_1 = 1992-1995) y durante la utilización de TAR (P_2 = 1996-1999) comparando los resultados con los observados en la población general durante el mismo periodo de tiempo. El LH y el cáncer de pulmón fueron de nuevo los tumores más frecuentes, sobre todo en P_2, donde, por el uso de TAR, el recuento de linfocitos CD4+ fue más elevado. Ante este hallazgo, los autores comentan la posibilidad de que existan otros factores —además de la inmunodepresión— que influyan en el desarrollo de TNDS: la coinfección por otros virus como el virus de Epstein-Barr (VEB) en el caso del LH o el tabaco en el caso del carcinoma de pulmón. Patel et al.[9] analizaron de forma prospectiva 2 grandes cohortes (ASD/HOPS) comparando los datos obtenidos con los de la población general en el mismo periodo de tiempo. El estudio incluyó pacientes en todos los estadios de la infección por VIH durante 3 periodos: pre-TAR (1992-1995), TAR temprano (1996-1999) y TAR actual (2000-2003). De forma global se observó una incidencia significativamente más alta que en la población general en las neoplasias de ano, vagina, hígado, pulmón, melanoma, orofaringe, leucemia, carcinoma colorrectal, carcinoma renal y LH. A lo largo de los 3 periodos se observó una clara disminución en los LNH y el SK desde la época pre-TAR a la actual, no se objetivaron cambios en el CIN y se produjo un aumento significativo de las neoplasias anales, de próstata, LH, melanoma y carcinoma colorrectal. En el metaanálisis de Shiels et al.[12], que incluyó 18 estudios con un total de 4.797 TNDS, se encontró un aumento significativo de los tumores relacionados con agentes infecciosos (ano, nasofaringe, hepatocarcinoma y LH) y con el tabaco (pulmón, riñón, laringe y estómago).

En estudios realizados en nuestro país se han encontrado datos similares, siendo también el LH, el carcinoma de pulmón y el hepatocarcinoma los TNDS diagnosticados con más frecuencia[13–15].

Aunque todavía queda mucho por saber, se puede afirmar que existe una incidencia creciente de TNDS en los pacientes con infección por VIH. Hay algunos cuyo diagnóstico aparece de forma repetida en todas las publicaciones y que claramente tienen una incidencia significativamente más alta que la observada en la población general**.** Sin embargo, es difícil extraer conclusiones definitivas en este sentido porque los registros de los tumores no son uniformes, la metodología no es la misma en todos los estudios y las características de las neoplasias dependen en muchas ocasiones de la localización geográfica de la población en estudio. En los últimos años se ha observado un mayor número de tumores relacionados con la infección por VPH, el carcinoma de pulmón y el hepatocarcinoma. Sin embargo, y sin lugar a dudas, el más frecuente es el LH, que presenta, desde las primeras series, una incidencia de 3 a 18 veces mayor que la observada en la población general[8,9,11,16,17].

Etiopatogenia

No existe un solo factor responsable de la aparición de neoplasias, definitorias o no de sida, en los pacientes con infección por VIH. El origen es multifactorial, y dentro de los posibles mecanismos implicados en su génesis hay que considerar varios factores, entre los que destaca el propio VIH, la inmunodepresión que su presencia genera y el uso de TAR[12,18,19].

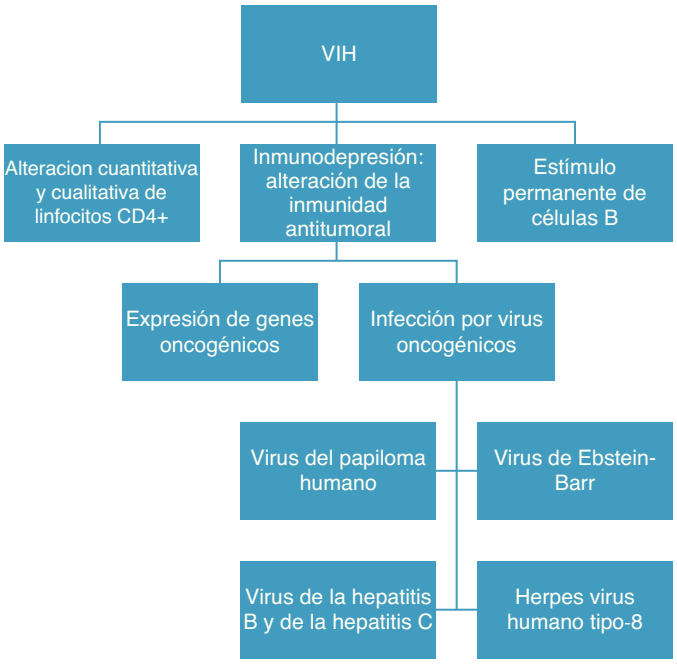

Figura 1. Diagrama de la posible interrelación entre algunos de los factores involucrados en la alteración de la vigilancia inmunológica y el desarrollo de neoplasias en los pacientes portadores del VIH.

El VIH no es un virus oncogénico, y el desarrollo de una neoplasia no puede considerarse directamente relacionado con su presencia[20,21]. Sin embargo, se han encontrado fragmentos de su genoma en algunos pacientes con LNH, y el gen *tat* parece estar implicado en el crecimiento de las células del SK. Por todo ello, se considera un agente necesario pero no suficiente para el desarrollo de los tumores que aparecen en estos pacientes[22,23].

La inmunodepresión y la viremia del VIH no controlada aumentan el riesgo de desarrollar neoplasias, de tal forma que una carga viral indetectable y unos linfocitos CD4+ superiores a 500 por mm^3 son factores que protegen del desarrollo de algunos tumores, lo que explicaría por qué con el uso de TAR se ha observado una disminución de los TDS[4,12,24–26]. Por otro lado, de forma paradójica, el aumento en los TNDS podría deberse, en parte, a la mayor supervivencia de los pacientes como consecuencia del uso de TAR ya que prolonga la vida, pero la función inmune no se restaura completamente (fig. 1). Todo ello condicionaría, en muchos casos, una mayor exposición a carcinógenos ambientales (tabaco, luz ultravioleta), una mayor posibilidad de sobreinfección por virus oncogénicos y un aumento de las posibilidades de aparecer a mutaciones genéticas en pacientes con historia familiar de cáncer.

Otro punto importante es que la presencia del VIH origina un estímulo persistente de los linfocitos B, lo que altera la inmunidad antitumoral, facilita la expresión de genes oncogénicos y permite la sobreinfección por virus con capacidad oncogénica[9,24,27], como el VEB, el herpes virus humano tipo 8 (HVH-8) o el VPH (fig. 2). Todos estos virus comparten vías de contagio con el VIH, y su evolución está íntimamente relacionada. El HVH-8 es responsable del SK, los linfomas primarios de cavidades y la enfermedad de Castleman, y el VHC y el VHB están relacionados con el desarrollo de hepatocarcinomas. El VEB está presente tanto en los LNH como en los LH asociados al VIH, y se ha visto que existe una relación directa entre la agresividad del linfoma y la carga viral del VEB, de tal forma que

Figura 2. Efectos del tratamiento antirretroviral (TAR) sobre la inmunidad que posteriormente pueden condicionar la aparición de neoplasias en los pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento.

los pacientes con enfermedad más agresiva y peor pronóstico tienen cargas virales más elevadas[28–30]. Un comentario más extenso merecen los VPH, que son virus con ADN de doble cadena y con especial tropismo por las células epiteliales humanas. Los subtipos de alto grado, sobre todo el 16 y el 18, son capaces de inducir transformación maligna en las células epiteliales y están involucrados en el desarrollo de carcinoma de cérvix, de carcinoma anal y en el de otros carcinomas menos frecuentes localizados en la cabeza y el cuello. Los pacientes con VIH e inmunodepresión aclaran con dificultad el VPH una vez que se produce la infección: el virus se integra y desregula el genoma del huésped dando lugar a la transformación maligna[27,31,32].

Características generales de los tumores no definitorios de sida

Los TNDS constituyen un grupo muy heterogéneo de neoplasias[33–35]. Sin embargo, aunque sean de muy diversa estirpe o etiología, comparten una serie de características comunes que son importantes a la hora de establecer un pronóstico y una actitud terapéutica[12,33,36,37].

Habitualmente son tumores que aparecen en edades más tempranas que en la población general y su presentación suele ser atípica, con grandes masas tumorales o metástasis en el momento del diagnóstico. Su progresión es rápida, lo que condiciona un peor pronóstico y una alta tasa de recidivas[18,38,39].

El manejo es difícil y se ve influido por muchos factores, entre los que destacan como más importantes: la presencia de otras comorbilidades asociadas, la posible existencia de linfadenopatía reactiva que puede conducir a pensar que la neoplasia está en estadios más avanzados, y las interacciones medicamentosas entre los citostáticos y las diferentes pautas de TAR empleadas[18].

El tipo de tumor varía, en ocasiones, según la vía de adquisición del VIH, los hábitos de vida y la localización geográfica de los pacientes. Los más importantes y los que aparecen de forma repetida en todas las series son el LH, el hepatocarcinoma, el carcinoma de pulmón y la neoplasia de canal anal[9,40,41]. Entre los menos frecuentes destacan los carcinomas de laringe, los tumores testiculares, los de mama, los de vulva y el carcinoma de células escamosas de la conjuntiva[12,18,33].

Tipos de tumor

Linfoma de Hodgkin

Aunque no es criterio diagnóstico de sida, el LH se observa con más frecuencia en los pacientes infectados por el VIH que en la población general para los mismos grupos de sexo y edad (3-18 veces según las series)[35,40–44].

Los enfermos con LH no presentan una profunda inmunodepresión, y de forma paradójica a lo que cabría esperar, los casos de LH han aumentado en frecuencia en la era TAR[9,11,45,46]. Además su incidencia, en algunas series, es mayor a medida que aumentan los linfocitos CD4+, al contrario de lo que sucede con los LNH. Para explicar este hallazgo se ha especulado que existe una posible interrelación entre las células de Reed-Sternberg (R-S) y los linfocitos CD4+ que las rodean: las células de R-S, productoras de citocinas, atraen CD4+ y otras células inflamatorias a su alrededor. Tras ello, estas células CD4+ se activarían y proporcionarían las señales necesarias para la proliferación y la supervivencia de la células malignas, que sería más acusada en los pacientes con un mayor recuento de linfocitos CD4+[47].

Las manifestaciones clínicas y el tratamiento son similares a las de la población no VIH, pero tiene unas características diferenciales:

- Se presenta en estadios avanzados, III y IV, de la clasificación de Ann Arbor en más del 90% de los casos. Sin embargo, en la actualidad, coincidiendo con la mejoría inmunológica que el uso de TAR proporciona, las manifestaciones clínicas del LH son, en los pacientes menos inmunocomprometidos, similares a las que se observan en la población no VIH[47–49].
- Los síntomas B, que aparecen en el 50% de la población general, se observan en más del 80% de los LH asociados al VIH.
- La afectación extraganglionar es la norma, y en el 50-100% de los casos existe invasión de médula ósea.
- Existe afectación mediastínica en menos del 25% de los pacientes. En la población general es la manifestación clínica fundamental (más del 50%).
- El patrón histológico es la celularidad mixta en la mayoría de las ocasiones, al contrario que en la población general, que es la esclerosis nodular. Sin embargo, en los últimos años, coincidiendo con el uso de TAR, están comenzando a aumentar los casos de esclerosis nodular.
- La relación entre la infección por el VEB y el LH en los pacientes VIH+ es más estrecha, y se detecta en el 78-100% de los casos. En los enfermos sin VIH se objetiva únicamente en el 25-57%.

El TAR ha cambiado el pronóstico de los pacientes con LH e infección por VIH y, de hecho, en diversos trabajos se ha observado una mejoría en los que son tratados con quimioterapias estándar y TAR[47,50]. Berenguer et al.[49], en un estudio multicéntrico prospectivo, analizaron 104 pacientes con LH y compararon su evolución según la utilización o no de TAR (83 vs. 21 casos). Las características basales de ambos grupos fueron similares, pero la supervivencia fue significativamente superior en el grupo de los que recibieron TAR.

No está tan claramente establecido el papel pronóstico de la cifra de linfocitos CD4+, pero el LH aparece en estadios más precoces de

Tabla 1
Esquema de tratamiento del linfoma de Hodgkin con la pauta ABVD

Fármaco/vía de administración	Dosis	Días
Adriamicina i.v.	25 mg/m^2	1 y 15
Bleomicina i.v.	10 mg/m^2	1 y 15
Vinblastina i.v.	6 mg/m^2	1 y 15
Dacarbacina i.v.	375 mg/m^2	1 y 15

Se administran 6-8 ciclos con intervalos de 28 días entre el inicio de cada uno de ellos para los estadios III y IV y 2-4 ciclos con el mismo intervalo para los estadios I y II.
Administrar fármacos antieméticos (metoclopramida, ondasentron) i.v. 30 min antes del ciclo y continuar luego por vía oral cada 8 h durante 24-48 h.

la infección por VIH y los enfermos con CD4+ superiores a 200 por mm^3 parecen evolucionar más favorablemente. Otros factores de buen pronóstico son: el tipo histológico de esclerosis nodular, la ausencia de enfermedad extraganglionar, la ausencia de síntomas B, el uso de TAR, la negatividad de la tomografía de emisión de positrones (PET) tras los ciclos iniciales de quimioterapia[51] y un bajo índice de Hasenclever[52], si bien estos 2 últimos parámetros no están claramente estandarizados en la población VIH positiva. En la serie de Berenguer et al.[49], el único factor relacionado con la supervivencia fue alcanzar la remisión completa. Se consideran factores de mal pronóstico: tener un diagnóstico previo de sida, la existencia de citopenias pretratamiento y no alcanzar la remisión completa tras el inicio de la quimioterapia, observándose enfermedad residual en el PET tras 2 ciclos de quimioterapia.

Las pautas terapéuticas son las mismas que las empleadas en la población general[49,53,54], y en diversos estudios se ha observado que se obtienen tasas similares de eficacia (respuesta completa del 80% y supervivencia libre de progresión del 70-80%). El tratamiento de rescate con quimioterapia y trasplante de precursores hematopoyéticos también depara resultados similares a los observados en la población no inmunodeprimida[55]. En la actualidad se recomienda utilizar 6-8 ciclos de adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina (ABVD) con un intervalo de 28 días entre el inicio de cada uno de ellos para los estadios avanzados (III y IV) con radioterapia complementaria sobre las áreas tumorales voluminosas, y 2-4 ciclos de ABVD con radioterapia sobre campo afecto para los estadios localizados (I y II)[56].

En la tabla 1 se presenta el esquema de tratamiento con ABVD para el LH.

Carcinoma de pulmón

Al igual que en la población general, el carcinoma de pulmón es la causa de muerte de origen tumoral más frecuente en series recientes que analizan la mortalidad de los pacientes con VIH y TNDS[57–59]. Su incidencia se ha incrementado en los últimos años, y se estima que el riesgo de desarrollarlo es entre 2 y 7 veces más elevado que en la población general[3,9,11,12,58,60]. Su aparición parece ser más dependiente de la edad, la duración de la infección, la existencia de enfermedad pulmonar previa y el consumo de tabaco que de la inmunodepresión. Aunque la mayoría de los carcinomas de pulmón que se diagnostican en los pacientes con VIH aparecen en fumadores[12,36,61,62], algunos autores han encontrado que cuando se ajustan todas las variables, el VIH es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de esta neoplasia ya que, entre otras cosas, podría amplificar el efecto carcinogénico del tabaco[63,64]. La mayoría de los casos aparecen en pacientes más jóvenes que en la población general, con un predominio varón/mujer de 10/1 y con recuentos de linfocitos CD4+ por mm^3 entre 150 y 300[58,62].

Las manifestaciones clínicas y la evolución no difieren de las observadas en los pacientes VIH negativos y los síntomas iniciales suelen ser tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis, aunque con mayor frecuencia presentan ya en el momento del diagnóstico enfermedad local agresiva o metástasis a distancia. Su localización es periférica y generalmente son adenocarcinomas y carcinomas de células grandes. Las pautas de tratamiento también son las mismas que las empleadas en la población general y el pronóstico viene condicionado por las características del tumor y la situación inmunológica del paciente. La operabilidad y la resecabilidad del tumor deberán considerarse con los mismos parámetros que se emplean en la población VIH negativa, y la terapia será agresiva y con fines curativos en los enfermos que mantengan la infección por VIH bien controlada[8,18,58,65,66].

Neoplasia anal

El carcinoma anal es una neoplasia con importancia creciente que guarda relación con estados crónicos de inmunodeficiencia, y está asociado con los genotipos oncogénicos del VPH, fundamentalmente el 16 y el 18. La precocidad en las relaciones sexuales, las infecciones de transmisión sexual, la coinfección con VIH y la existencia de verrugas genitales o anales favorecen su desarrollo. Estas últimas son la manifestación clínica más frecuente de la infección por VPH y están generalmente originadas por los genotipos 6 y 11, que no tienen carácter oncogénico. Sin embargo, no es excepcional la infección por varios genotipos, lo que sí produciría un aumento en el riesgo de desarrollar NA[67–71].

En la era TAR, al contrario de lo que sucede con el SK y el LNH, se ha observado en diferentes estudios un incremento significativo en la incidencia de carcinoma anal[9,72]. Su prevalencia en los varones homosexuales es 35 veces superior a la observada en la población general, y además presentan un riesgo mayor si tienen infección por los genotipos oncogénicos del VPH. En el 90% de los casos es un carcinoma escamoso y los síntomas son dolor local y tenesmo. En ocasiones pueden detectarse masas o nódulos en la zona anal. La extensión, al igual que en el carcinoma de cérvix, es fundamentalmente local, con afectación de los ganglios inguinales.

El tratamiento de elección, además de la administración de TAR, es la cirugía, aunque también tienen su indicación la radioterapia y la quimioterapia, según la extensión del tumor[73,74]. Aunque es una enfermedad en la que el diagnóstico precoz condiciona el pronóstico, rara vez se realiza un tacto rectal durante la visita de los pacientes con VIH a sus revisiones periódicas en la consulta. Por ello, habría que estudiar la rentabilidad coste-beneficio de la incorporación, no solo del tacto rectal, sino también de la inspección anal y perianal, de la citología anal y del cribado del VPH para detectar su presencia en todos pacientes VIH+ con y sin síntomas[75–78].

Un punto importante en la prevención del cáncer anal es, sin duda, la administración de la vacuna tetravalente frente al VPH (Gardasil®). La Food and Drug Administration aprobó su uso en mujeres y hombres de 9 a 26 años de edad para prevenir el desarrollo de carcinoma de cérvix, verrugas genitales y cáncer anal tanto en varones como en mujeres. Su eficacia, ya demostrada en sujetos inmunocompetentes, está siendo estudiada en pacientes con VIH, con resultados favorables. Si se generaliza su uso, probablemente en unos años se consiga disminuir de forma significativa la infección por VPH y, secundariamente, los tumores que de ella se derivan[79–81].

En la figura 3 se esquematiza una propuesta para el diagnóstico y el tratamiento de la displasia anogenital asociada al VPH para cribado del carcinoma anal.

Hepatocarcinoma

Existen múltiples factores predisponentes para el desarrollo de un hepatocarcinoma, pero los más importantes —y más directamente relacionados con su desarrollo en los enfermos portadores de VIH— son: la infección por el VHB y/o el VHC, la existencia de cirrosis y el consumo de alcohol y tabaco[9,12,15]. Aunque estos virus

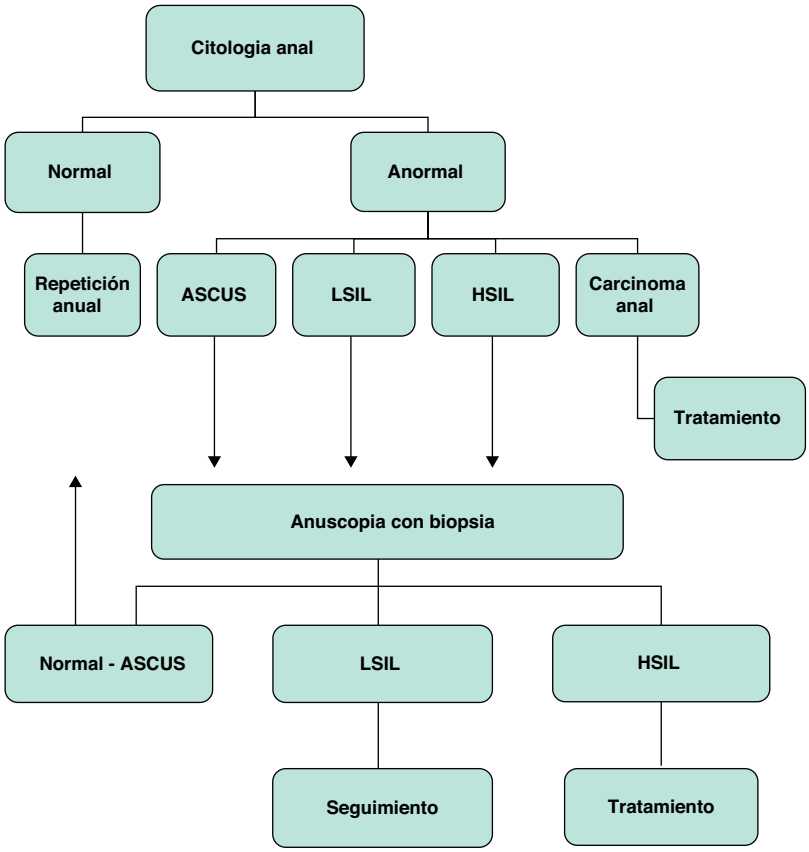

Figura 3. Esquema para el diagnóstico y el tratamiento de la displasia anogenital asociada al virus del papiloma humano para cribado del carcinoma anal en pacientes con infección por VIH (modificado de http://clinicaloptions.com/ccohiv2008). ASCUS: células escamosas atípicas de significado incierto; LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado.

comparten los mecanismos de transmisión y conviven en el mismo paciente, antes de la era TAR no parecía haberse incrementado la incidencia del hepatocarcinoma en el colectivo de enfermos infectados por el VIH, probablemente por fallecimiento de los mismos en etapas precoces de la infección[30]. Sin embargo, en el momento actual las enfermedades oportunistas han disminuido como causa de mortalidad y la hepatopatía ocupa un lugar preponderante dentro de las causas de muerte en todas las series de enfermos con VIH[5,69,67,70]. Por este motivo, no es de extrañar que en pocos años se prevea un incremento en el diagnóstico de carcinoma hepatocelular en aquellos sujetos en los que el TAR haya conseguido aumentar su supervivencia[82-85].

Las manifestaciones clínicas fundamentales son dolor en el hipocondrio derecho (95%), anorexia (30%), pérdida de peso (35%) y fiebre de origen desconocido (30-40%). En la exploración física suelen observarse estigmas de hepatopatía crónica con hepatomegalia (90%) y ascitis (50%)[86]. El desarrollo del hepatocarcinoma condiciona el pronóstico y conduce al trasplante o a la muerte en muy pocos meses y sin que se les puedan ofrecer buenas perspectivas terapéuticas[15,30,70–72,87].

Los enfermos coinfectados por VIH y virus hepatotropos (VHB y/o VHC) deben recibir tratamiento basándose en los mismos criterios y con los mismos medicamentos que los empleados en los que no tienen infección por VIH, ya que es la forma más eficaz de prevenir la aparición del carcinoma hepatocelular[88,89]. Una vez que se ha desarrollado, debe intentar extirparse en los casos en que el tumor está localizado y es resecable. En los que no se puede realizar una resección quirúrgica, el trasplante hepático, la quimioembolización o la quimioterapia sistémica son las únicas alternativas, aunque es un tumor quimiorresistente[90–92]. Se han utilizado, con tasas de respuesta del 10%, la doxorubicina, el cisplatino y el fluorouracilo. El sorafenib, un inhibidor oral de cinasa, ha demostrado en un ensayo fase III que prolonga la supervivencia de pacientes sin infección por VIH (10 meses, con un tiempo de progresión de 5,5 meses frente a 2,8 en el grupo placebo)[93].

Carcinoma de mama

Los casos de carcinoma de mama publicados en mujeres con infección por el VIH son escasos. Su incidencia no se encuentra incrementada y en la mayoría de las pacientes no existe una inmunosupresión tan profunda como para pensar que su presencia pueda influir en el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, la evolución de las pacientes es peor y el comportamiento del tumor es muy agresivo, con una supervivencia menor a la observada en las mujeres VIH negativas para el mismo grupo de edad[94,95].

En varias series que estudian TNDS se observa que el cáncer de mama tiene una frecuencia menor de la esperada[9,12,94,96]. Este hallazgo sería compatible con la idea de que la activación inmune puede facilitar la carcinogénesis y que, por existir inmunodepresión, se reduce este riesgo. Un interesante estudio de casos-controles de Hessol et al.[97] ha encontrado que esta baja incidencia está específicamente ligada a las variantes de VIH con tropismo CXCR4. Este receptor es esencial para la reparación tisular y con frecuencia lo expresan también las células hiperplásicas o neoplásicas de la mama, por lo que su presencia podría tener un cierto papel protector, aunque se necesitan más estudios para confirmar este punto.

La detección precoz se basa, al igual que en el resto de las mujeres, en la autoexploración mamaria y, fundamentalmente, en la realización de mamografía cada 2 años a partir de los 50 años. Una vez diagnosticado el cáncer, su tratamiento no difiere del empleado

en las mujeres VIH negativas, por lo que si la infección por VIH está controlada, debe realizarse cirugía, radioterapia y/o quimioterapia con fines curativos[15,98].

Neoplasias gastrointestinales

Al igual que sucede con el cáncer de pulmón, las neoplasias gastrointestinales son muy frecuentes en la población general. Por ello no es de extrañar que, con el aumento de la supervivencia que se consigue con el TAR, se produzca un incremento de las mismas en la población infectada por VIH y que, como sucede con otras neoplasias, se diagnostiquen en sujetos más jóvenes y con marcadores de mal pronóstico[99–102].

El más frecuente en todas las series es el adenocarcinoma colorrectal, y en la mayoría de las ocasiones el diagnóstico se hace en situación clínica muy evolucionada y con metástasis. Otro tumor gastrointestinal de notable importancia es el adenocarcinoma gástrico, que representa el 85% de las neoplasias de esta localización. En los pacientes con infección por VIH suele presentarse como enfermedad diseminada, con una mediana de supervivencia inferior a los 6 meses. En la mayoría de los artículos publicados se considera que es una coincidencia diagnóstica más que una relación directa con el VIH, aunque hay casos en los que se considera que la inmunodepresión juega un papel importante en su génesis[9,12,18,102].

Neoplasias de vagina y vulva

Los carcinomas de vagina y vulva son mucho menos frecuentes que el de cérvix y su pico de incidencia en la población general se sitúa entre los 60 y los 80 años. De forma excepcional se diagnostican en mujeres menores 45 años, y dentro de estas la mayoría son portadoras de VIH. La neoplasia vulvar intraepitelial y la neoplasia vaginal intraepitelial son precursoras del cáncer de vagina y vulva, y son también más frecuentes en mujeres con infección por VIH. Puesto que la mayoría de las pacientes están asintomáticas o presentan únicamente prurito vulvar o flujo vaginal, es muy importante la exploración ginecológica rutinaria para establecer un diagnóstico precoz[69,71,103].

Al igual que en el caso de las lesiones de cérvix, la incidencia y la severidad de las lesiones vulvares y vaginales premalignas se correlacionan con la inmunodepresión. Por ello, además de la escisión quirúrgica de las lesiones, la administración de TAR es fundamental para el control de la enfermedad[18,33].

Carcinomas de cabeza y cuello

El 20% de los tumores de cabeza y cuello están relacionados con la infección por el VPH. Se originan sobre todo en las amígdalas palatinas y linguales, y el serotipo 16 es el que se asocia con un riesgo mayor. Histológicamente son tumores pobremente diferenciados y su pronóstico es mejor que el de los tumores de cabeza y cuello no relacionados con el VPH[12,67,104].

Carcinoma de células escamosas de la conjuntiva

Es un tumor poco frecuente de etiología multifactorial. La exposición a la luz ultravioleta y la infección por VIH predisponen a su desarrollo. Es más frecuente en África que en los países del hemisferio norte, probablemente por la mayor exposición a la luz solar. La sintomatología fundamental de este tumor es hiperemia y crecimiento conjuntival. El tratamiento de elección es la cirugía con la extirpación total del globo ocular[105,106].

Tratamiento de los tumores no definitorios de sida

El mejor tratamiento de los TNDS es intentar evitar su desarrollo. Es conveniente identificar los individuos susceptibles de padecer un TNDS y planificar estrategias que eviten su aparición (tabla 2). Cuando esto no es posible, el esquema general de tratamiento de los TNDS se basa, al igual que el de los TDS, en 3 pilares fundamentales: el tratamiento de la propia neoplasia, que variará según la naturaleza de la misma; el uso de TAR, y la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades oportunistas[18,33].

Tratamiento de la neoplasia

Independientemente de la naturaleza del TNDS, la tendencia actual es proporcionar al enfermo el mismo tipo de tratamiento que en los individuos VIH negativos, siempre que su estado general lo permita. El pronóstico en la mayoría de las ocasiones va a venir determinado por factores relacionados con la propia neoplasia más que por la infección VIH[4,49,54,107].

Uso de tratamiento antirretroviral

Una terapia antirretroviral óptima con máxima supresión de la carga viral y la prevención y el tratamiento de las infecciones oportunistas son los pilares básicos sobre los que se debe asentar el tratamiento de cualquier TNDS que aparezca en la población con

Tabla 2
Medidas encaminadas a la prevención y el diagnóstico precoz de algunos de los tumores no definitorios de sida más frecuentes diagnosticados en los pacientes con infección por VIH

Tipo de tumor	Prevención	Diagnóstico precoz
Linfoma de Hodgkin		Biopsia de adenopatías sospechosas
Carcinoma de pulmón	Abandonar el hábito tabáquico	Radiografía de tórax ± TC torácica
Carcinomas de cabeza y cuello	Abandonar el hábito tabáquico	Consulta precoz a ORL
Carcinoma anal	Disminución de exposición sexual al VPH. Vacuna VPH (?)	Inspección y tacto rectal. Anuscopia y citología anual
Carcinoma de colon y recto		Colonoscopia ± hemorragias ocultas en heces cada 5 años
Carcinoma de vagina y vulva	Disminución de exposición sexual al VPH. Vacuna VPH (?)	Inspección genital y citología anual
Carcinoma de mama		Mamografía cada 2 años a partir de los 50 años
Carcinoma de próstata		Tacto rectal ± PSA anual a partir de los 45 años
Carcinoma de piel	Disminuir la exposición solar	Examen cutáneo
Hepatocarcinoma	Vacuna VHB. Tratamiento VHB y VHC. Disminuir la ingesta de alcohol	α-fetoproteína. Ecografía abdominal

TC: tomografía computarizada; ORL: otorrinolaringología; VPH: virus del papiloma humano; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; PSA: antígeno prostático específico.

VIH. Se debe administrar el TAR de forma simultánea a la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia empleadas, ya que los resultados a largo plazo son mejores y la supervivencia mayor que cuando el paciente no recibe tratamiento[108–110]. En este sentido, Silverberg et al.[107] encontraron que los beneficios de tratar el VIH son más acusados después de 2 años y son independientes del tipo de TAR utilizado. No hay que olvidar que la continua aparición de nuevos antirretrovirales y nuevas combinaciones de los mismos obliga a evaluar constantemente las posibles interacciones entre los citostáticos y la TAR[111].

Profilaxis de las enfermedades oportunistas

Tras la administración de quimioterapia y/o radioterapia desciende la cifra total de linfocitos CD4+ en un 30-50% con respecto a la basal, y sus cifras no suelen alcanzar los valores pretratamiento hasta los 6-12 meses después de finalizar la quimioterapia. Por ello, se recomienda la utilización sistemática de profilaxis con cotrimoxazol frente a *Pneumocystis jiroveci*, al menos hasta un mes después de finalizar la quimioterapia, aunque al inicio del tratamiento del TNDS el recuento de linfocitos CD4+ sea superior a 200 por mm^3. Es aconsejable también la administración de isoniazida a dosis de 300 mg/día a los pacientes en riesgo de desarrollar una enfermedad tuberculosa, como son aquellos con Mantoux positivo o negativo, pero anérgicos, que vayan a recibir quimioterapia o radioterapia[112–114].

Conclusiones

Existe un aumento de los TNDS en los pacientes con infección por VIH. Estas neoplasias constituyen un grupo muy heterogéneo y comparten una serie de características comunes importantes a la hora de establecer un pronóstico y una actitud terapéutica[12,33–37]. Habitualmente aparecen en edades más tempranas que en la población general y su presentación suele ser atípica, con grandes masas tumorales o metástasis en el momento del diagnóstico. Su progresión es rápida, con alta tasa de recidivas y manejo difícil, lo que condiciona un peor pronóstico[18,38,39].

Su origen es multifactorial, y dentro de los posibles mecanismos implicados en esta génesis hay que considerar varios factores[12,18,19]: el propio VIH, la coinfección por virus oncogénicos y la inmunodepresión. Una carga viral indetectable y unos linfocitos CD4+ superiores a 500/mm^3 son factores protectores frente al desarrollo de neoplasias[4,12,21,25,26].

Los TNDS más frecuentes son los relacionados con la infección por el VPH, el carcinoma de pulmón, el hepatocarcinoma y el LH[8,9,11,16,17]. El mejor tratamiento es la prevención. Es conveniente identificar los individuos susceptibles de padecer un TNDS y planificar estrategias que eviten su aparición. Cuando esto no es posible, el esquema general de tratamiento se basa en 3 pilares fundamentales: el tratamiento de la propia neoplasia, que variará según la naturaleza de la misma; el uso de TAR, y la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades oportunistas[18,21].

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Simard EP, Engels EA. Cancer as cause of death among people with AIDS in the United States. Clin Infect Dis. 2010;51:957–62.
2. Hensel M, Goetzenich A, Lutz T, Stoehr A, Moll A, Rockstroh J, et al. HIV and cancer in Germany. Dtsch Arzlebl Int. 2011;108:117–22.
3. Long JL, Engels EA, Moore RD, Gebo KA. Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV infected individuals. AIDS. 2008;22:489–96.
4. Monforte A, Abrams D, Prader C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. AIDS. 2008;22:2143–53.
5. Bonnet F, Lewden Ch, May Th, Heripret L, Jougla E, Bevilacqua S, et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. Cancer. 2004;101:317–24.
6. CDC Classification system for human T lymphotropic virus type III/lymphadenophaty-associated virus infections. MMWR. 1986;35:334–9.
7. CDC 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR. 1992;41(RR-17):1–19.
8. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Spectrum of cancer risk late after AIDS in the United States. Arch Intern Med. 2010;170:1337–45.
9. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States 1992-2003. Ann Intern Med. 2008;148:728–36.
10. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ, for the AIDS-Cancer match registry study group. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. JAMA. 2001;285:1736–45.
11. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranel J, Poizot-Martín I, Rabaud Ch, et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus infected patients. J Clin Oncol. 2003;21:3447–53.
12. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole Ch. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;52:611–22.
13. Galceran J, Marcos-Gragera R, Soler M, Romaguera A, Ameijide A, Izquierdo A, et al. Cancer incidence in AIDS patients in Catalonia, Spain. Eur J Cancer. 2007;43:1085–91.
14. Tomás Navarro J, Ribera JM, Grau J, Frías C, Vaquero M, Sirera G, et al. Enfermedad de Hodgkin en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio de 15 casos. Med Clin (Barc). 2000;114:19–21.
15. Rodriguez-Arrondo F, von Wichmann MA, Iribarren JA, Ferrero O, Muñoz J, Aguirrebengoa K, et al. Cohorte progresiva de tumores no definitorios de SIDA. Datos a 4 años. Grupo SEINORTE. En: III Congreso Nacional de GESIDA y 5.ª Reunión Docente de la RIS. Sevilla. 2011. Abstract OR-12.
16. Wester CW, Koethe JR, Sheperd BE, Stinnette SE, Rebeiro PF, Kipp A, et al. Non-AIDS defining events among HIV-1-infected adults receiving combination antiretroviral therapy in resource-replete versus resource-limited urban setting. AIDS. 2011;25:1471–9.
17. Dauby N, De Wit S, Delforge Necsoi VC, Clumeck N. Characteristics of non-AIDS defining malignancies in the HAART era: a clinic-epidemiological study. J Intern AIDS Soc. 2011;14:16–22.
18. Pantanowitz L. Overview of non-AIDS-defining malignancies in HIV infection. Section Editor: Dezeube BJ; Deputy Editor: Ross ME. [consultado 27 Feb 2012] Disponible en: www.uptodate.com 2011.
19. Lim ST, Levine AM. Non-AIDS-Defining cancers and HIV infection. Curr Infect Dis Rep. 2005;7:227–34.
20. 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.
21. 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.
22. Ensoli B, Barillari G, Salahuddin SZ, Gallo RC, Wong-Staal F. Tat protein of HIV-1 stimulates growth of cells derived from Kaposi's sarcoma lesions of AIDS patients. Nature. 1990;345:84–6.
23. Albini A, Barillari G, Benelli R, Gallo RC, Ensoli B. Angiogenic properties of human immunodeficiency virus type 1 Tat protein. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92:4838–42.
24. Kesselring A, Gras L, Smit C, van Twillert G, Verbon A, Reiss P, et al. Immunodeficiency as a risk factor for non-AIDS defining malignancies in HIV-1-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2011;52:1458–65.
25. Reekie J, Gatell J, Yust I, Bakowska E, Rakhmanova A, Losso M, et al. Fatal and non-fatal AIDS and non-AIDS events in HIV-1 positive individuals with high CD4 counts according to viral load strata. AIDS. 2011;25:2259–68.
26. Mayor AM, Gómez MA, Ríos Olivares E, Hunter-Mellado RF. AIDS-defining neoplasm prevalence in a cohort of HIV-infected patients, before and after highly active antiretroviral therapy. Ethnic Dis. 2008;18S2:189–94.
27. Silverberg M, Leyden W, Chao C, Xu L, Tang B, Horberg M, et al. Infection related non-AIDS-defining risk in HIV-infected and uninfected persons. En: 16th CROI. 2009. Abstract 30.
28. Riva G, Barozzi P, Torelli G, Luppi M. Immunological and inflammatory features of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus/human herpesvirus-8 associated neoplasias. AIDS Rev. 2010;12:40–51.
29. Osmond DH, Buchbinder S, Cheng A, Graves A, Vittinghoff E, Cossen CK, et al. Prevalence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection in homosexual men at beginning of and during the HIV epidemic. JAMA. 2002;287:221–5.
30. Ribera JM, Navarro JT. Herpes virus y cáncer. Virus de Epstein-Barr. Linfoma de Burkitt y otros linfomas. Carcinoma indiferenciado de la nasofaringe. En: González Lahoz J, Fernández-Muñoz R, Moyano Jato AJ, editores. Virus y cáncer. Madrid: InyeccMedia; 2004. p. 25–38.

31. Chiao E, Hartman C, Giordano T. The risk of HPV-related cancers compared to other AIDS-defining malignancies in US veterans. En: 17th CROI. 2010. Abstract 764.
32. Rapose A. Human papillomavirus and genital cancer. Indian J Dermatol Venereol Lepr. 2009;23:6–24, 4.
33. Engels EA. Non-AIDS defining malignancies in HIV-infected persons: etiologic puzzles, epidemiologic perils, prevention opportunities. AIDS. 2009;23:875–88.
34. Pantanowitz L, Dezube BJ. Evolving spectrum and incidence of non-AIDS-defining malignancies. Curr Opin HIV AIDS. 2009;4:27–34.
35. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, et al., for the HIV/AIDS Cancer Match Study. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. AIDS. 2006;20:1645–54.
36. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Masso L, Keiser O, Kofler A, et al., on behalf of the wiss Cohort Study. Cancer risk in the Swiss HIV cohort study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly antiretroviral therapy. J Natl Cancer Inst. 2005;97:425–32.
37. Burgi A, Brodine S, Wegner S, Milazzo M, Wallace MR, Spooner K, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. Cancer. 2005;104: 1505–11.
38. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age al cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. Ann Intern Med. 2010;153:477–9.
39. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Do people with AIDS develop cancer at younger ages than general population? 17th CROI. 2010. Abstract 757.
40. Allarice GM, Hole DJ, Brewster DH, Boyd J, Goldberg DJ. Incidence of malignant neoplasms among HIV-infected persons in Scotland. Br J Cancer. 2003;89:505–7.
41. Bedimo RJ, McGinnis A, Dunlap M, Rodriguez-Barradas MC, Justice AC. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus non-infected patients in the HAART era: impact of immunosuppression. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;52:203–8.
42. Hessol NA, Pipkin S, Schwarcz S, Cress RD, Bacchetti P, Scheer S. The impact of highly antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS. Am J Epidemiol. 2007;165:1143–53.
43. Thompson LD, Fisher SI, Chu WS, Nelson A, Abbondanzo SL. HIV-associated Hodgkin lymphoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 45 cases. Am J Clin Pathol. 2004;121:727–38.
44. Corti M, Villafane MF, Trione N, Narbaitz M. Linfoma de Hodgkin asociado al virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1: hallazgos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos de 18 pacientes. Med Clin (Barc). 2005;124: 116–7.
45. Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. J Clin Oncol. 2008;27:884–90.
46. Silverberg MJ, Abrams DI. Do antiretrovirals reduce the risk of non-AIDS defining malignancies? Curr Opin HIV AIDS. 2009;4:42–51.
47. Spina M, Carbone A, Gloghini A, Serraino D, Berretta M, Tirelli U. Hodgkin's disease in patients with HIV infection. Advanc Haematol. 2011, 2011. pii 402682. Epub 2010 Sep 23 doi:10.1155/2011/402682.
48. Rubio R. Hodgkin's disease associated with human immunodeficiency virus infection: a clinical study of 46 cases. Cancer. 1994;73:2400–7.
49. Berenguer J, Miralles P, Ribera JM, Rubio R, Valencia E, Mahillo B, et al. Characteristics and outcome of AIDS-related Hodgkin lymphoma before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008;47:422–8.
50. Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, Faetkenheuer G, Stellbrink HJ, van Luzen J, et al. Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. Br J Haematol. 2004;125:455–62.
51. Connors JM. Positron emission tomography in the management of Hodgkin lymphoma. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2011;2011: 317–22.
52. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 1998;339:1506–14.
53. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, Berenguer J, Rubio R, Mahillo B, et al. Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2007;92: 191–8.
54. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, Berenguer J, Rubio R, Mahillo B, et al. Limited prognostic value of the international prognostic score in advanced stage human immunodeficiency virus infection-related Hodgkin lymphoma treated with the doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine regimen. Leuk Lymph. 2009;50:1718–20.
55. Díez-Martín JL, Basalobre P, Re A, Michieli M, Ribera JM, Canals C, et al. Comparable survival between HIV+ and HIV– non Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. Blood. 2009;113:6011–4.
56. Miralles P, Berenguer J, Ribera Santasusana JM, Calvo F, Díaz Mediavilla J, Díez-Martín JL, et al. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA para el diagnóstico y tratamiento de los linfomas en los pacientes infectados por el VIH. Med Clin (Barc). 2008;130:300–11.
57. Hoffman C, Sabransky M, Wyen C, Baumgarten A, Rockstroh J, Bogner J, et al. Mortality remains high in HIV-associated lung cancer. En: 18th CROI. 2011. Abstract 868.
58. Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. AIDS. 2007;21:207–13.
59. Zuchetto A, Suligoi B, De Paoli A, Pennazza S, Polesel J, Bruzzone S, et al. Eccess mortality for non-AIDS-defining cancers among people with AIDS. Clin Infect Dis. 2010;51:1099–101.
60. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Impact of comorbidity on lung cancer survival. Int J Cancer. 2003;103:792–802.
61. Colette S, D:A:D Study group. Association between modifiable and non-modifiable risk factors and specific causes of death in the HAART era: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs study. En: 16th CROI. 2009. Abstract 145.
62. Clifford GM, Lise M, Franceschi S, Egger M, Bouchardy C, Korol D, et al. Lung cancer in the Swiss HIV Cohort Study: role of smoking, immunodeficiency and pulmonary infection. Br J Cancer. 2012;106:447–52.
63. Sigel K, Wisnivesky J, Justice A, Brown S, Butt A, Crystal S, et al. HIV infection is an independent risk factor for lung cancer. En: 17th CROI. 2010. Abstract 30.
64. Levine AM, Seaberg EC, Hessol NA, Preston-Martin S, Silver S, Cohen MH, et al. HIV as a risk factor for lung cancer in women: data from the women's interagency HIV study. J Clin Oncol. 2010;28:1514–9.
65. Powles T, Thirwell C, Newson-Davis T, Nelson M, Shah P, Cox S, et al. Does HIV adversely influence the outcome in advanced non-small-cell lung cancer in the era HAART. Br J Cancer. 2003;89:457–9.
66. Engels EA, Brock MV, Chen J, Hooker CM, Gillison M, Moore RD. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. J Clin Oncol. 2006;24:1383–8.
67. Palefsky J. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. Curr Opin HIV AIDS. 2009;4:52–6.
68. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, Maden C, Coates RJ, Sherman KJ, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases and the incidence of anal cancer. N Engl J Med. 1987;317:973–7.
69. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. J Natl Cancer Inst. 2009;101:1120–30.
70. Parés D, Mullerat J, Pera M. Neoplasia intraepitelial anal. Med Clin (Barc). 2006;127:749–55.
71. Palacios R, Polo R, coordinadores. Documento de Consenso del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida (PNS) sobre las infecciones de transmisión sexual en pacientes con infección por el VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29:286.e1–19.
72. Piketty Ch, Si-Mohamed A, Lanoy E, Trabelsi S, Tubiana R, Rouzioux C, et al. 24 months of cART is not associated with a reduction of anal HPV infection in HIV+ MSM. En: 18th CROI. 2011. Abstract 871.
73. Cleator S, Fife K, Nelson M, Gazzard B, Phillips R, Bower M. Treatment of HIV-associated invasive anal cancer with combined chemoradiation. Eur J Cancer. 2000;36:754–8.
74. Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag HB. Human immunodeficiency virus associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. J Clin Oncol. 2008;26: 474–9.
75. Palefsky JM. Anal cancer prevention in HIV-positive men and women. Curr Opin Oncol. 2009;21:433–8.
76. Berry M, Jay N, Cranston R, Darragh T, Holly E, Welton M, et al. Progression of high-grade intraepithelial neoplasis to invasive anal cancer among HIV+ men who have sex with men. En: 16th CROI. 2009. Abstract 867.
77. Hoffman C, Sabransky M, Wyen C, Baumgarten A, Hensel M, Bogner J, et al. Clinical characteristics and outcome of HIV+ patients with invasive anal cancer. En: 18th CROI. 2011. Abstract 870.
78. Trastoy M, Viciana P, Fontillón M, Sánchez Agüera M, Ortega MC, López Cortés MF, et al. Primeros 6 meses de biopsia anal con anoscopio en pacientes HSH VIH+: ¿primer o segundo paso diagnóstico? III Congreso Nacional de GESIDA y 5.ª Reunión Docente de la RIS. Sevilla. 2011. Abstract PO-38.
79. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira Jr. ED, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med. 2011;365:1576–85.
80. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. J Infect Dis. 2010;202:1246–53.
81. CDC Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males–Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR. 2011;60:1705–8.
82. Ramírez-Olivencia G, Valencia-Ortega ME, Martin-Carbonero L, Moreno-Celda V, González-Lahoz J. Tumores en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: estudio de 139 casos. Med Clin (Barc). 2009;133:729–35.
83. Grulich AE. Cancer: the effects of HIV and antiretroviral therapy, and implications for early antiretroviral therapy initiation. Curr Opin HIV AIDS. 2009;4:183–7.
84. Bonnet F, Burty C, Lewden C, Costagliola D, May T, Bouteloup V, et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalité 2005 Survey. Clin Infect Dis. 2009;48:633–9.
85. Murillas J, Del Río M, Riera M, Vaquer P, Salas A, Leyes M, et al. Increased incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in HIV-1 infected patients. Eur J Intern Med. 2005;16:113–5.
86. Bräu N, Fox RK, Xiao P. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. J Hepatol. 2007;47:527–37.

87. García-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, Rodriguez-Rosado R, Carbó J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol. 2001;96:179–83.
88. Montes M, Miró JM, Quereda C, Tural C, von Wichmann MA, Berenguer J, et al. Incidence of hepatocarcinoma in HIV-infected patients with liver cirrhosis: a 6 year prospective cohort. En: III Congreso Nacional de GESIDA y 5.ª Reunión Docente de la RIS. Sevilla. 2011. Abstract P-019.
89. Guzmán-Fulgencio M, Berenguer J, de Castro IF, Micheloud D, López JC, Cosín J, et al. Sustained virological response to interferon-α plus ribavirin decreases inflammation and endothelial dysfunction markers in HIV/HCV co-infected patients. J Antimicrob Chemother. 2011;66:645–9.
90. Di Benedetto F, De Ruvo N, Berretta M, Masetti M, Montalti R, Di Sandro S, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV patients treated by liver transplantation. Eur J Surg Oncol. 2008;34:422–7.
91. Bruno R, Puoti M, Sacchi P, Filice C, Carosi G, Filice G. Management of hepatocellular carcinoma in human immunodeficiency virus infected patients. J Hepatol. 2006;44 Suppl. 1:S146–50.
92. Rafael-Valdivia L, Miró JM, Rimola A. Trasplante hepático en pacientes con infección por VIH. Gastroenterol Hepatol. 2010;33:660–9.
93. Salhab M, Canelo R. An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. J Cancer Res Ther. 2011;7:463–75.
94. Oluwole SF, Ali AO, Shafaee Z, DePaz HA. Breast cancer in women with HIV/AIDS: report of five cases with a review of the literature. J Surg Oncol. 2005;89:23–7.
95. Goedert JJ, Schairer C, McNeel TS, Hessol NA, Rabkin CS, Engels EA. Risk of breast, ovary, and uterine corpus cancers among 85.268 women with AIDS. Br J Cancer. 2006;95:642–8.
96. Ruiz M, Davis H. Breast cancer in HIV-infected patients: a retrospective single-institution study. J Int Assoc Physicians AIDS Care (chic). 2011;10:30–4.
97. Hessol NA, Napolitano LA, Smith D, Lie Y, Levine A, Young M, et al. HIV tropism and decreased risk of breast cancer. PLoS One. 2010;12:e14349.
98. Gewurz BE, Dezube BJ, Pantanowitz L. HIV and the breast. AIDS Read. 2005;15:399–402.
99. Stebbing J, Krown SE, Bower M, Batra A, Slater S, Serraino D, et al. Primary esophageal carcinoma in the era of highly active antiretroviral therapy. Arch Intern Med. 2010;170:203–7.
100. Yeguez JF, Martinez SA, Sands DR, Sands LR, Hellinger MD. Colorectal malignancies in HIV-positive patients. Am Surg. 2003;69:981–7.
101. Chapman C, Aboulafia DM, Dezube BJ, Pantanowitz L. Human immunodeficiency virus associated adenocarcinoma of the colon: clinicopathologic findings and outcome. Clin Colorectal Cancer. 2009;8:215–9.
102. Alfa-Wali M, Tait D, Allen-Mersch T, Tekkis P, Nelson M, Stebbing J, et al. Colorectal cancer in HIV positive individuals: The immunological effects of treatment. Eur J Cancer. 2011;47:2403–7.
103. Casolati E, Agarossi A, Valieri M, Ferrazzi E. Vulvar neoplasia in HIV positive women: a review. Med Wieku Rozwoj. 2003;74:487–93.
104. Mork J, Lie A, Glattre E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, et al. Human papilloma virus infection as a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2001;344:1125–31.
105. Ateenyi-Agaba C. Conjunctival squamous-cell carcinoma associated with HIV infection in Kampala, Uganda. Lancet. 1995;345:695–6.
106. Newton R. A review of the aetiology of squamous cell carcinoma of the conjunctiva. Br J Cancer. 1996;74:1511–3.
107. Silverberg M, Leyden W, Xu L, Chao C, Horberg M, Klein D, et al. ART use and risk of cancer in HIV patients. En: 18th CROI. 2011. Abstract 81.
108. Bruyand M, Thiébaut R, Lawson-Ayayi S, Joly P, Sasco AJ, Mercié P, et al. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era: Agence Nationale de Reserche sur le SIDA (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. Clin Infect Dis. 2009;47:1109–16.
109. Crum-Cianfione N, Huppler K, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV, et al. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. AIDS. 2009;23:41–50.
110. Biggar RJ, Engels EA, Ly S, Khan A, Schymura MJ, Sackoff J, et al. Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;39:293–9.
111. Cingolani A, Torti L, Pinnetti C, de Gaetano Donati K, Murri R, Tacconelli E, et al. Detrimental clinical interaction between ritonavir-boosted protease inhibitors and vinblastin in HIV-infected patients with Hodgkin lymphoma. J Intern AIDS Soc. 2010;13 Suppl. 4. P215.
112. Valencia ME. AIDS–related malignancies: a new approach. AIDS Rev. 2008;10:125–6.
113. Emmanouilides C, Glaspy J. Opportunistic infections in oncologic patients. Hematol Oncol Clin North Am. 1996;10:841–60.
114. Miró JM, coordinador. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH en el año 2008. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26:437–64.