

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE LOS TUMORES NO DEFINITORIOS DE SIDA E INFECCIÓN POR EL VIH

(ACTUALIZACIÓN MARZO 2019)

PANEL DE EXPERTOS DE GeSIDA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE LOS TUMORES NO DEFINITORIOS DE SIDA E INFECCIÓN POR EL VIH

COMITÉ DE REDACCIÓN

COORDINADORES

Jesús Santos González	Unidad de Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga IBIMA Instituto de Investigación Biomédica de Málaga
Eulalia Valencia Ortega	Servicio de Medicina Interna-Unidad de VIH Hospital Universitario La Paz. IdiPaz. Madrid

REDACTORES

Pablo Bachiller Luque	Consulta de Enfermedades Infecciosas - Medicina Interna Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid
Cristina Gómez-Ayerbe	Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga IBIMA Instituto de Investigación Biomédica de Málaga
Carmen Hidalgo Tenorio	UGC-Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada
Mar Masiá Canuto	Unidad de Enfermedades Infecciosas Hospital General Universitario de Elche, Universidad Miguel Hernández. Elche
Nicolás Merchante	UGC Enfermedades Infecciosas y Microbiología Hospital Universitario de Valme. Sevilla
M^a Jesús Téllez Molina	Servicio de Medicina Interna Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

REVISORES

Concepción Amador Prous	Servicio de Medicina Interna Hospital de la Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante
José Ramón Blanco Ramos	Departamento de Enfermedades Infecciosas (7ª NE) Hospital San Pedro – CIBIR. Logroño. La Rioja
Adriá Curran Fàbregas	Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
Alejandro Forner González	Hospital Clínic, Barcelona. IDIBAPS. Universitat de Barcelona Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)
Juan Emilio Losa García	Profesor Asociado de Medicina. URJC Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. Madrid
Victoria Moreno Celda	Servicio de Medicina Interna-Unidad de VIH Hospital Universitario La Paz. IdiPaz. Madrid
Antonio Ocampo Hermida	Consulta de Seguimiento del VIH-Servicio de Medicina Interna Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo.
Francisco Rodríguez Arrondo	Médico adjunto Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Donostia. San Sebastián
Rafael Rubio García	Servicio de Medicina Interna.Hospital Universitario 12 Octubre Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid Instituto de investigación Hospital 12 de Octubre. Madrid
Ignacio de los Santos Gil	Servicio de Medicina Interna-Infecciosas Hospital Universitario de la Princesa. Madrid
José Sanz Moreno	Unidad de Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid
Sergio Serrano Villar	Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

CONFLICTO DE INTERESES

Con el fin de evitar y/o minimizar los posibles conflictos de intereses, los coordinadores, autores y revisores que forman parte de este panel de expertos han realizado una declaración formal de intereses en la que queda constancia explícita de que ninguno de ellos tiene ningún conflicto de intereses en la realización de este documento.

AGRADECIMIENTOS

La Junta Directiva de GeSIDA y el Panel de Expertos de GeSIDA agradecen las aportaciones y opiniones de Karin Neukam, Tomás Ruiz Albi y Mauricio Iribarren.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

LISTADO DE ABREVIATURAS	8
1. INTRODUCCIÓN	12
1.1 Objetivo y alcance	12
1.2 Metodología	12
1.3 Referencias bibliográficas	13
1.4 Tabla	14
2. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES ETIOPATOGÉNICOS	15
2.1 Epidemiología	15
2.2 Factores etiopatogénicos	16
2.3 Ideas clave y recomendaciones	17
2.4 Referencias bibliográficas	18
3. CARCINOMA DE PULMÓN	21
3.1 Introducción	21
3.2 Epidemiología y etiopatogenia	21
3.3 Manifestaciones clínicas	22
3.4 Diagnóstico	22
3.4.1 Evaluación inicial	22
3.4.2 Pruebas de función respiratoria	22
3.4.3 Técnicas de imagen	22
3.4.4 Diagnóstico histológico	23
3.5 Estadificación	23
3.6 Tratamiento	23
3.7 Prevención y cribado	24
3.8 Ideas clave y recomendaciones	25
3.9 Referencias bibliográficas	26
3.10 Tablas y figura	28
4. CARCINOMA HEPATOCELULAR	30
4.1 Etiología y frecuencia	30
4.2 Manifestaciones clínicas	31
4.3 Cribado	31
4.4 Diagnóstico	33
4.5 Estadificación y tratamiento	34

4.6 Pronóstico	36
4.7 Prevención	37
4.8 Ideas clave y recomendaciones	38
4.9 Referencias bibliográficas	40
5. CARCINOMA DE CANAL ANAL	43
5.1 Epidemiología. Etiología	43
5.2 Clasificación de la displasia de mucosa anal	44
5.3 Cribado de cáncer anal	44
5.3.1 Inspección, tacto ano-rectal y toma de citología	45
5.3.2 Anoscopia de alta resolución y toma de biopsias	46
5.4 Tratamiento y seguimiento de las lesiones de alto grado/HSIL	46
5.4.1 Tratamientos ablativos	47
5.4.2 Tratamientos médicos	48
5.5 Medidas de prevención	49
5.5.1 Métodos de barrera	49
5.5.2 Vacuna del virus del papiloma humano	49
5.6 Ideas clave y recomendaciones	50
5.7 Referencias bibliográficas	51
6. TUMORES MENOS FRECUENTES	55
6.1 Carcinoma de mama	55
6.1.1 Ideas clave y recomendaciones	57
6.2 Carcinoma de próstata	58
6.2.1 Ideas clave y recomendaciones	59
6.3 Cáncer de colon	60
6.3.1 Ideas clave y recomendaciones	61
6.4 Neoplasias de vagina y vulva	62
6.4.1 Ideas clave y recomendaciones	62
6.5 Referencias bibliográficas	63
7. USO DE TAR Y PROFILAXIS DE INFECCIONES OPORTUNISTAS	64
7.1 Uso de TAR en pacientes con TNDS	64
7.2 Profilaxis de IO en pacientes con infección por VIH y neoplasias	66
7.3 Ideas claves y recomendaciones	67
7.4 Referencias bibliográficas	68

LISTADO DE ABREVIATURAS

AAD	Antivirales de acción directa
AAR	Anoscopia de alta resolución
AFP	Alfa-fetoproteína
AIN	Neoplasia intraepitelial anal
ASCH-H	Células escamosas atípicas de significado incierto sin poder descartar el alto grado
ASCUS	Células escamosas atípicas de significado incierto
BCLC	Barcelona ClinicLiverCancer
CCA	Carcinoma de canal anal
CHC	Carcinoma hepatocelular
CIN	Carcinoma intraepitelial
CMV	Citomegalovirus
CP	Carcinoma de pulmón
CTP	Child-Turcotte-Pough
CV	Carga viral
DLCO	Difusión de monóxido de carbono
DTG	Dolutegravir
EBUS	Ecobroncoscopia
EC	Ensayo clínico
ENOS	Enfermedades no definitivas de sida
EHGNA	Enfermedad hepática grasa de origen no alcohólico
ER	Receptor estrogénico
EUS	Ecoendoscopia o ultrasonografía endoscópica
FARV	Fármacos antirretrovirales
FBC	Fibrobroncoscopia
5-FU	5-Fluoracilo
FEV1	Volumen espirado máximo en primer segundo de espiración forzada
HGAIN	Lesiones histológicas de alto grado
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
HSIL	Lesión intraepitelial de alto grado
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IO	Infecciones oportunistas
IP/r	Inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir
IPs	Inhibidores de la proteasa
ITINAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

ITS	Infecciones de transmisión sexual
LGAIN	Lesiones histológicas de alto grado
LSIL	Lesión intraepitelial de bajo grado
MESIAH	Model to estimate survival in ambulatory CHC patients
PAAF	Punción aspiración con aguja fina
PCR	Polymerase chain reaction
PET	Tomografía de emisión de positrones
PSA	Antígeno prostático específico
PTB	Punción transbronquial
PVVIH	Personas que viven con VIH
QT	Quimioterapia
RAL	Raltegravir
RMN	Resonancia magnética nuclear
RT	Radioterapia
RVS	Respuesta viral sostenida
SK	Sarcoma de Kaposi
SIR	Tasa de incidencia estandarizada
SOH	Sangre oculta en heces
SRIS	Síndrome de respuesta inmune sistémica
TACE	Quimioembolización transarterial
TAR	Tratamiento antirretroviral
TC	Tomografía axial computarizada
TDS	Tumores diagnósticos de sida
TH	Trasplante hepático
TNDS	Tumores no diagnósticos de sida
TNM	Tumor-Nódulo-Metástasis
VEB	Virus de Epstein-Barr
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPH	Virus del papiloma humano
VPH-AR	Virus del papiloma humano de alto riesgo
VPH-q	Vacuna tetravalente frente al VPH

RESUMEN

Las neoplasias malignas son, hoy por hoy, una de las principales causas de hospitalización y muerte en la población VIH positiva como consecuencia del aumento en la esperanza de vida y la disminución de las infecciones oportunistas (IO) que se han conseguido con el uso de tratamiento antirretroviral (TAR). Su origen es multifactorial, siendo los factores más importantes el propio VIH, la inmunodepresión, la coinfección con virus oncogénicos y la mayor supervivencia debida al uso de TAR. 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. Desde 1993, también el carcinoma de cuello uterino forma parte de las enfermedades definitorias de sida. Este grupo lo constituyen los tumores definitorios de sida (TDS), todos ellos relacionados con infecciones virales. 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 siempre son indicativos de inmunodeficiencia y no están relacionados con una infección viral. Estas neoplasias se comportan 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 infectada por el VIH. El conjunto de ellas recibe el nombre de tumores no definitorios de sida (TNDS) y constituyen un grupo muy heterogéneo y de importancia creciente. Pueden aparecer 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. Los TNDS más frecuentes son los relacionados con la infección por el virus del papiloma humano (VPH), el carcinoma de pulmón (CP), el carcinoma hepatocelular (CHC) y el linfoma de Hodgkin (LH).

En el registro nacional estadounidense HIV/AIDS Cancer Match se observó que tras la introducción del TAR, la proporción de TNDS ascendió del 31% al 58% en 2002 y cuando se analizaron los datos del 2003 al 2010 este porcentaje llegó hasta el 66%. En la cohorte española CoRIS también se ha descrito un descenso significativo de los TDS y un aumento de los TNDS entre 2004 y 2015, con unas tasas de incidencia estandarizada (intervalo de confianza [IC] 95%) en el periodo 2010-2015 de TDS y TNDS de 163,90 (113,65-214,14) y 664,44 (422,28-906,70) por 100.000 personas-año, respectivamente. Además de ser el grupo predominante de neoplasias, los TNDS son actualmente la causa más frecuente de muerte por eventos no sida (ENOS) en personas que viven con el VIH (PVVIH) en Europa y Norteamérica y la segunda causa global de muerte después del sida.

La alteración de la inmunidad y la viremia VIH no controlada aumentan el riesgo de desarrollar neoplasias, de tal forma que una carga viral indetectable y unos linfocitos CD4+ superiores a 500/mm³ son factores que protegen del desarrollo de algunos tumores, fundamentalmente los TDS. 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.

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años han cobrado especial interés en los pacientes con infección por el VIH los eventos no definatorios de sida (ENOS) y dentro de ellos los tumores no definatorios de sida (TNDS) que actualmente se asocian a una importante morbimortalidad siendo ya en la actualidad una de las causas más frecuentes de muerte en esta población¹⁻⁴. En España, según datos comunicados de la cohorte RIS, entre enero de 2004 y noviembre de 2015 se diagnosticaron 158 TNDS entre 12.239 pacientes frente a 75 TDS lo que supone una tasa de incidencia estandarizada (SIR) (IC95%) de TNDS y TDS por 100.000 personas año de 664,44 (422,28-906,70) y 163,90 (113.65-214,14) respectivamente⁵. Con relación al periodo 2004-2009⁶, en 2010-2015 se observó un descenso significativo en la incidencia de TDS (SIR: IC 95%: 0,38; 0,21-0,66; $p > 0,0001$), de forma que en el período más reciente la SIR de TNDS fue 4 veces mayor que la de los TDS. Los TNDS más frecuentes son el linfoma de Hodgkin (LH), el cáncer de pulmón (CP), el carcinoma hepatocelular (CHC) y el cáncer del canal anal (CCA).

1.1. OBJETIVO Y ALCANCE

El objetivo de esta guía es familiarizar a los profesionales que atienden a los pacientes con infección por el VIH con la prevención, presentación clínica y diagnóstico de los principales TNDS. No pretende la realización de una revisión exhaustiva de todos los TNDS ni abordar las pautas de tratamiento oncológico específico de las neoplasias a excepción de indicaciones de tratamiento en el CHC y el CCA. Sí se hace especial hincapié en la prevención, el cribado de estas neoplasias y el manejo del tratamiento antirretroviral (TAR). No se ha incluido el LH dado que se ha tratado ya en otra publicación asociado al resto de neoplasias linfoides⁷.

1.2. METODOLOGÍA

Se incluye en esta guía información sobre el CP, CHC, CCA y otras neoplasias menos prevalentes. En el último punto se realizan consideraciones con respecto al TAR en el paciente con infección por el VIH y un TNDS. Dada la poca información proveniente de ensayos clínicos se han revisado fundamentalmente los estudios observacionales, las revisiones sistemáticas y las guías nacionales e internacionales. Cada apartado de esta Guía ha sido realizado por un redactor y revisado por dos revisores. Tanto los redactores como los revisores han sido designados por la Junta Directiva de GeSIDA. Dos de los miembros del panel han actuado como coordinadores cuyo cometido, además de redactar alguno de los apartados, ha sido ensamblar los distintos apartados y encargarse de la redacción y edición final del mismo. El documento final ha sido consensuado por todo el Panel. En esta guía la fuerza de la recomendación y gradación de las pruebas que la sustentan se basan en una modificación de los criterios de la Infectious Diseases Society of America (IDSA)⁸. Según estos criterios cada recomendación debe ofrecerse siempre (A), en general (B) u opcionalmente (C) y ello basado en la calidad de los datos obtenidos a partir de uno o más ensayos clínicos aleatorizados con resultados clínicos o de laboratorio (I), de uno o más ensayos no aleatorizados o datos observacionales de cohortes (II) o de la opinión de expertos (III) (Tabla 1).

1.3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marin B, Thiébaud R, Bucher HC, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009; 23: 1743-1753.
2. Novoa AM, de Olalla PG, Clos R, Orcau A, Rodríguez-Sanz M, Caylà J. Increase in the non-HIV-related deaths among AIDS cases in the HAART era. *Curr HIV Res* 2008; 6: 77-81.
3. 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: 633-636.
4. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2013; 14: 195-207.
5. García-Abellán J, Del Río L, García JA, Padilla S, Vivancos MJ, Del Romero J, et al. Risk of cancer in HIV-infected patients in Spain, 2004-2015. The CoRIS cohort study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019 (en prensa).
6. Masiá M, Padilla S, Álvarez D, López JC, Santos I, Soriano V, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS* 2013; 27: 181-189.
7. Miralles P, Navarro JT, Berenguer J, Gómez Codina J, Kwon M, Serrano Det al. GESIDA/PETHEMA recommendations on the diagnosis and treatment of lymphomas in patients infected by the human immunodeficiency virus. *Med Clin (Barc)*. 2018; 151 (1): 39.e1-39.e17.
8. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32:851-854.

1.4. TABLA

Tabla 1. Fuerza de las recomendaciones y calidad de evidencias según los criterios de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) modificados

Fuerza de la recomendación
Nivel A: Buen nivel de evidencia para apoyar la recomendación de uso.
Nivel B: Moderado nivel de evidencia para apoyar la recomendación de uso.
Nivel C: Escasa evidencia para apoyar la recomendación.

Calidad de la recomendación
I: Evidencia procedente de al menos 1 ensayo clínico aleatorizado.
II: Evidencia procedente de al menos 1 ensayo no aleatorizado, bien diseñado, o bien de estudios de cohortes, o de estudios analíticos de casos y controles (preferiblemente de más de 1 centro), o de series temporales, o de resultados concluyentes obtenidos en estudios experimentales no controlados.
III: Evidencia de opiniones de expertos, basadas en la experiencia clínica o en estudios descriptivos.

2. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES ETIOPATOGÉNICOS QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE LOS TNDS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

2.1. EPIDEMIOLOGÍA

Desde el principio de la epidemia, la infección por el VIH se asoció a un mayor riesgo de desarrollar algunos tumores llamados oportunistas o tumores definitorios de sida (TDS)^{1,2}. Se consideraron como tales el sarcoma de Kaposi (SK), los linfomas no Hodgkin (LNH) (linfoma cerebral primario, linfoma tipo Burkitt, inmunoblásticos...) y posteriormente el carcinoma de cérvix³. Tras la generalización del tratamiento antirretroviral (TAR), la supervivencia y calidad de vida de las personas que viven con VIH (PVVIH) han mejorado considerablemente, con una drástica reducción de la morbi-mortalidad y una disminución muy importante de las infecciones oportunistas (IO) y de los TDS^{4,5}. De forma paralela al aumento de la supervivencia y al envejecimiento de esta población se ha producido un aumento en la incidencia de comorbilidades, entre las que se incluyen los tumores no definitorios de sida (TNDS), que también se desarrollan en la población general. La mayoría de los tumores asociados al VIH son producidos por virus oncogénicos o agentes externos que se pueden prevenir. Así, los TNDS más frecuentes son el cáncer anal asociado con la infección por el virus del papiloma humano (VPH), el hepatocarcinoma asociado con la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), el linfoma de Hodgkin (LH) asociado con el virus de Epstein–Barr (VEB), y el cáncer de pulmón (CP) relacionado con el consumo de tabaco⁴⁻⁶. Además, se han descrito en algunas cohortes incidencias elevadas de otras neoplasias, como el cáncer colorrectal, el de próstata o el de mama^{4,7}. En los últimos años los TNDS se han convertido en el grupo predominante de neoplasias en PVVIH en países de renta alta. En el registro nacional estadounidense HIV/AIDS Cancer Match se observó que tras la introducción del TAR, la proporción de TNDS ascendió del 31% al 58% en 2002 y cuando se analizaron los datos del 2003 al 2010 este porcentaje llegó hasta el 66%⁴. En la cohorte española Coris también se ha descrito un descenso significativo de los TDS y un aumento de los TNDS entre 2004 y 2015, con unas tasas de incidencia estandarizada (SIR) (intervalo de confianza [IC] 95%) en el periodo 2010-2015 de TDS y desde 163,90 (113,65-214,14) y 664,44 (422,28-906,70) por 100.000 personas-año, respectivamente⁷. Además de ser el grupo predominante de neoplasias, los TNDS son actualmente la causa más frecuente de muerte por eventos no sida (ENOS) en PVVIH en Europa y Norteamérica y la segunda causa global de muerte después del sida⁸⁻¹¹. En la cohorte colaborativa norteamericana NA-ACCORD, se observó un aumento en la proporción de muertes debidas a TNDS en PVVIH en TAR entre los años 1995 y 2009 representando en el periodo 2006-2009 el 10.1% del total de las muertes, con un predominio del cáncer de pulmón seguido del hepatocarcinoma como causas más frecuentes¹². En CoRIS, las neoplasias fueron la causa más frecuente de muerte por ENOS entre 2004 y 2014 y constituyeron el 14.1% de la totalidad de las muertes¹¹. La incidencia de diversos TNDS es mayor en PVVIH que en la población general. En el

estudio HIV/AIDS Cancer Match se observó durante el periodo 1996-2012 una SIR o cociente de tasas (relación entre el número de casos observado en población VIH y el esperado en población general, estandarizada por edad, sexo y raza) aumentado para el conjunto de los TNDS (SIR 1.21 [IC 95%, 1.19–1.23]; para varios TNDS asociados a virus, como el cáncer de ano (SIR 19.6, [18.13–20.03]), el hepatocarcinoma (SIR 3.21 [3.02–3.41]) y el LH (SIR 7.70 [7.20–8.23]); y para algunos cánceres no asociados a virus, como el de pulmón (SIR 1.97 [1.89–2.05])¹³. En la cohorte norteamericana de veteranos se obtuvieron datos parecidos durante el mismo periodo¹⁴, y también en la cohorte francesa FHDH-ANRS CO4 hasta 2009¹⁵. Además de una mayor incidencia, se ha descrito también un exceso de mortalidad para varios de los TNDS en relación con la población general, como el cáncer de pulmón, próstata y colorrectal en hombres y el LH y el cáncer de mama en mujeres, en todos ellos en los grupos de edad más jóvenes (30-49 años)^{16,17}. Por último, aunque la incidencia de los principales TNDS sigue siendo más elevada en PVVIH que en la población general, existen datos que sugieren que podría existir una tendencia decreciente en años más recientes para algunos de ellos y que esto podría tener relación con cambios en los hábitos de vida (menor consumo de alcohol y tabaco) y con el acceso cada vez más precoz y generalizado al TAR lo que condiciona una mejor situación inmunológica de los pacientes. Por ejemplo, aunque el cáncer de pulmón es el TNDS más frecuente en la era actual, se ha descrito una tendencia a la reducción de las tasas de incidencia y de la SIR en algunas cohortes¹³⁻¹⁵. En las neoplasias asociadas a virus, sin embargo, los datos son más discordantes ya que en algunas series se han descrito tasas estables y en otras se ha encontrado tanto reducción como aumento en la incidencia de cáncer anal, hepatocarcinoma y LH^{4,13-15}.

2.2. FACTORES ETIOPATOGÉNICOS

Los mecanismos implicados en el desarrollo de TNDS son múltiples y complejos interviniendo unos factores conocidos y otros no conocidos. Uno de los factores conocidos más importante es el envejecimiento de la población VIH-positiva debido a la mayor esperanza de vida que ha supuesto la generalización del TAR^{18,19}. Aunque el VIH no es propiamente un virus oncogénico^{20,21}, 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^{22,23}. Por otro lado, es importante señalar que en pacientes en TAR, la viremia persistente de hasta 1.000 copias/mL no se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer²⁴. Se considera, por tanto, un agente necesario, pero no suficiente para el desarrollo de los tumores que aparecen en este colectivo²⁵. Los pacientes con infección por el VIH tienen una prevalencia muy alta de co-infección por virus potencialmente oncogénicos como el VPH, VHB, VHC y VEB²⁶⁻³⁰, cuyo control puede ser más deficiente dado el compromiso inmune existente^{6,31,32}, por lo que algunos autores han dividido los TNDS en relacionados o no con infecciones³³. Otro factor de riesgo en muchas de las cohortes de infección por el VIH es la alta prevalencia de hábitos tóxicos, como el consumo de drogas, alcohol y tabaco que serían susceptibles de prevención con programas de reducción de riesgo^{6,34-36}.

Por otra parte, la inmunodeficiencia provocada por la infección por el VIH se considera en muchos estudios factor patogénico, o al menos factor asociado al desarrollo de muchos TNDS, tal como sucede en otros tipos de inmunodeficiencia³⁷⁻³⁹. En relación con esto, aunque el incremento de los TNDS en la era inicial del TAR se había contemplado como

una posible consecuencia del tratamiento^{40,41}, existe evidencia de estudios recientes que no apoyarían esta teoría. La supresión virológica a largo plazo se ha asociado con una disminución en la incidencia relativa de cáncer en relación con la población general en la cohorte norteamericana de veteranos, sobre todo de los TDS, pero también de los TNDS, excepto los no asociados a virus⁴². En un análisis del ensayo START, el inicio inmediato de TAR redujo el riesgo de TNDS asociado a infecciones, aunque el número de casos fue pequeño⁴³. El análisis de los datos agrupados de los ensayos START, Temprano, SMART y HTPN sugiere que el inicio inmediato del TAR podría reducir el riesgo de TNDS un 29% en relación con el inicio diferido, aunque de forma no estadísticamente significativa, probablemente debido al corto tiempo de seguimiento en estos ensayos⁴⁴. Por otra parte, la reconstitución inmune podría ser incompleta a pesar del TAR, y las PVVIH podrían seguir sometidas a los efectos de la inflamación crónica y la activación inmune a pesar del TAR eficaz⁴⁵.

2.3. IDEAS CLAVE Y RECOMENDACIONES

- Los TNDS son las neoplasias más frecuentes en PVVIH, con un predominio de cáncer de pulmón y de neoplasias asociadas a virus como el cáncer de ano, LH y hepatocarcinoma.
- Los TNDS constituyen actualmente la causa más frecuente de muerte no asociada a sida en países desarrollados y la segunda causa en frecuencia después del sida.
- Las PVVIH tienen una mayor incidencia de diversas neoplasias que la población general. Este mayor riesgo se ha relacionado con la inmunodeficiencia, la presencia frecuente de coinfecciones virales con capacidad oncogénica y la mayor proporción de otros factores oncogénicos como el consumo de tabaco.
- La mortalidad asociada a algunos TNDS es más alta en PVVIH que en la población general.

2.4 REFERENCIAS

1. Krown S, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1201-1207.
2. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 1991; 337: 805-809.
3. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41:1-19.
4. Robbins HA, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. *AIDS* 2014; 28: 881-890.
5. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, Chaturvedi AK, Bhatia K, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 753-762.
6. Park L, Hernández-Ramírez RU, Silverberg MJ, Crothers K, Dubrow R. Prevalence of non-HIV cancer risk factors in persons living with HIV/AIDS: a meta-analysis. *AIDS* 2016; 30: 273-291.
7. García-Abellán J, Del Río L, García JA, Padilla S, Vivancos MJ, Del Romero J, et al. Risk of cancer in HIV-infected patients in Spain, 2004-2015. The CoRIS cohort study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019 (en prensa).
8. Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health* 2017; 2: e35-e46.
9. Eyawo O, Franco-Villalobos C, Hull MW, Nohpal A, Samji H, Sereda P, et al. Changes in mortality rates and causes of death in a population-based cohort of persons living with and without HIV from 1996 to 2012. *BMC Infect Dis* 2017;17: 174.
10. Trickey A, May MT, Vehreschild J, Obel N, Gill MJ, Crane H, et al. Cause-specific mortality in HIV-Positive patients who survived ten years after starting antiretroviral therapy. *PLoS One* 2016; 11: e016046.
11. Alejos B, Hernando V, Iribarren J, Gonzalez-García J, Hernando A, Santos J, et al. Overall and cause-specific excess mortality in HIV-positive persons compared with the general population: Role of HCV coinfection. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4727.
12. Engels EA, Yanik EL, Wheeler W, Gill MJ, Shiels MS, Dubrow R, et al. Cancer-attributable mortality among people with treated human immunodeficiency virus infection in North America. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 636-664.
13. Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV* 2017; 4: e495-e504.
14. Park LS, Tate JP, Sigel K, Rimland D, Crothers K, Gibert C, et al. Time trends in cancer incidence in persons living with HIV/AIDS in the antiretroviral therapy era: 1997-2012. *AIDS* 2016; 30: 1795-1806.
15. Hleyhel M, Hleyhel M, Bouvier AM, Belot A, Tattevin P, Pacanowski J, et al. Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort. *AIDS* 2014; 28: 2109-2118.
16. Coghill AE, Pfeiffer RM, Shiels MS, Engels EA. Excess mortality among HIV-Infected individuals with cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26:1027-1033.

17. Marcus JL, Chao C, Leyden WA et al. Survival among HIV-infected and HIV-uninfected individuals with common non-AIDS-defining cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24:1167–1173.
18. Finkel T, Serrano M, Blasco MA. The common biology of cancer and ageing. *Nature* 2007; 448: 767–774.
19. Blanco JR, Jarrín I, Vallejo M, Berenguer J, Solera C, Rubio R, et al. Definition of advanced age in HIV infection: looking for an age cut-off. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; 28: 1000-1006.
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: 1016–1024.
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: 84-86.
23. Albin 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: 4838–4842.
24. Lee JS, Cole SR, Achenbach CJ, Dittmer DP, Richardson DB, Miller WC, et al. Cancer risk in HIV patients with incomplete viral suppression after initiation of antiretroviral therapy. *PLoS One* 2018; 13:e0197665.
25. Valencia Ortega ME. El gigante dormido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 319-327.
26. Torres M, González C, Del Romero J, Viciano P, Ocampo A, Rodríguez-Fortúnez P, et al. Anal HPV genotype distribution in HIV-infected men who have sex with men by geographical origin, age and cytological status in a Spanish cohort (CoRIS-HPV). *J Clin Microbiol* 2013; 51:3512-20.
27. Merchante N, Merino E, López-Aldeguer J, 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.
28. Soriano V, Martin-Carbonero L, Vispo E, Labarga P, Barreiro P. Human immunodeficiency virus infection and viral hepatitis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 691-701.
29. MacDonald DC, Nelson M, Bower M, Powles T. Hepatocellular carcinoma, human immunodeficiency virus and viral hepatitis in the HAART era. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1657-1663.
30. Martis N, Mounier N. Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection: a review. *Curr Hematol Malig Rep* 2012; 7: 228-234.
31. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59-67.
32. Reekie J, Kosa C, Engsig F, Monforte Ad, Wiercinska-Drapalo A, Domingo P, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer* 2010; 116: 5306-5315.
33. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Tang B, Horberg MA, et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS* 2009; 23: 2337-2345.
34. Mdofo R, Frazier EL, Dube SR, Mattson CL, Sutton MY, Brooks JT, et al. Cigarette smoking prevalence among adults with HIV compared with the general adult population in the United States: cross-sectional surveys. *Ann Intern Med* 2015; 162: 335-344.

35. Saves M, Chene G, Ducimetiere P, Leport C, Le Moal G, Aumoyel P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 292-298.
36. Galvan FH, Bing EG, Fleishman JA, London AS, Caetano R, Bumama MA, et al. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: results from the HIV Costand Services Utilization Study. *J Stud Alcohol* 2002; 63: 179-186.
37. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59-67.
38. Reekie J, Kosa C, Engsig F, Monforte Ad, Wiercinska-Drapalo A, Domingo P, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer* 2010; 116: 5306-5315.
39. Vajdic CM, van Leeuwen MT. What types of cancers are associated with immune suppression in HIV? Lessons from solid organ transplant recipients. *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4: 35-41.
40. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, 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. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4360-4366.
41. Rubinstein PG, Aboulaflia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS* 2014, 28: 453-465.
42. Park LS, Tate JP, Sigel K, Brown ST, Crothers K, Gibert C, et al. Association of viral suppression with lower AIDS-Defining and non-AIDS-defining cancer incidence in HIV-infected veterans: A prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2018; 169: 87-96.
43. Borges ÁH, Neuhaus J, Babiker AG, Henry K, Jain MK, Palfreeman A, et al. Immediate antiretroviral therapy reduces risk of infection-related cancer during early HIV infection. *Clin Infect Dis* 2016; 63:1668-1676.
44. Borges ÁH. Combination antiretroviral therapy and cancer risk. *Curr Opin HIV AIDS* 2017; 12:12-19.
45. Wada NI, Jacobson LP, Margolick JB, et al. The effect of HAART-induced HIV suppression on circulating markers of inflammation and immune activation. *AIDS* 2015; 29:463–471.

3. CARCINOMA DE PULMÓN

3.1. INTRODUCCIÓN

La introducción del TAR en los años noventa, produjo un importante aumento en la supervivencia de las personas que viven con VIH (PVVIH), considerándose desde entonces una enfermedad crónica. El carcinoma de pulmón (CP) es la principal causa de muerte por cáncer en esta población y la tercera neoplasia en frecuencia, solamente superada por los TDS^{1,2}.

3.2. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

Actualmente se ha demostrado que la infección por VIH es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CP, proponiéndose diferentes mecanismos por los que estos pacientes podrían desarrollar la enfermedad³.

El propio VIH puede tener un cierto papel oncogénico, predisponiendo al desarrollo de neoplasias y aumentando la susceptibilidad a carcinógenos relacionados con el tabaco. En este sentido, recientemente se han publicado datos sobre la importancia del efecto de la inmunodeficiencia crónica, la activación inmunitaria y la relación CD4/CD8 (más que el recuento de células CD4), sobre el riesgo de desarrollar CP en individuos con VIH. Además, la asociación de inflamación y el daño pulmonar acelerado secundario a la presencia de infecciones respiratorias de repetición también pueden contribuir a un aumento en dicho riesgo⁴. Por último, existen controversias acerca del papel que algunas familias de fármacos antirretrovirales (FARV) puedan tener en la predisposición a desarrollar CP^{1,5-7}.

El tabaquismo es el principal agente etiológico para el desarrollo de CP. La prevalencia de fumadores entre los pacientes con VIH/SIDA es mayor que en la población general y, además, existe un comportamiento diferente en su hábito tabáquico con una edad de inicio menor, mayor intensidad del consumo y mayor nivel de adicción lo que hace que el riesgo de padecer CP sea mayor⁴⁻⁵. Aquellos pacientes con buena adherencia a la terapia antirretrovírica pero que fuman tienen una probabilidad mucho mayor de morir por cáncer de pulmón que por causas relacionadas con el SIDA⁸.

El riesgo de desarrollar CP aumenta con la edad y algunos estudios epidemiológicos han encontrado mayor incidencia a edades más precoces en los pacientes con infección por el VIH. Al igual que en la población general, existe una mayor incidencia entre el sexo masculino^{6,9}, aunque Sellers et al¹⁰ en un estudio reciente encontraron en las mujeres una incidencia de CP de más del doble que en los varones.

Dentro de las estirpes histológicas, el subgrupo de los no microcíticos es el más frecuente, siendo el adenocarcinoma el tipo más común, con una distribución similar a la que existe en la población general^{5,11}.

3.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son similares a las de los pacientes no VIH y dependen de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Una gran parte de los enfermos van a presentar síntomas al ser diagnosticados y los más frecuentes son tos, dolor torácico, disnea, hemoptisis y síndrome constitucional, dependiendo principalmente de la localización del tumor y su extensión. También pueden aparecer manifestaciones sistémicas debidas al desarrollo de síndromes paraneoplásicos¹². En las tablas 1 y 2 se describen las manifestaciones clínicas más frecuentes.

3.4. DIAGNÓSTICO

3.4.1. EVALUACIÓN INICIAL

Ante la sospecha de CP se debe realizar una historia clínica completa que, junto a la exploración física, permitirá obtener una idea inicial del estadio de la enfermedad. Posteriormente se harán estudios complementarios para llegar a confirmar el diagnóstico, realizar la estadificación de la enfermedad y determinar la actitud terapéutica (comité de tumores) en base a lo cual se pueda plantear el pronóstico^{13,14} (Tabla 3).

3.4.2. PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA

Es recomendable la realización de una espirometría para medir el volumen espirado máximo en el primer segundo de espiración forzada (FEV1) en los pacientes con enfermedades respiratorias previas y en todos aquellos candidatos a resección quirúrgica. En estos últimos se debe realizar también una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). Según los resultados, se decidirá la realización de otras pruebas diagnósticas para la evaluación del riesgo quirúrgico^{14,15}.

3.4.3. TÉCNICAS DE IMAGEN

La técnica de imagen inicial es la TC torácica, si bien la PET-TC aporta mayor información y proporciona una visión global de la afectación general por el tumor. Cuando existe la posibilidad de tratamiento curativo, se recomienda realizar TC torácica con contraste y PET-TC. Si esta última no está disponible, se deberá hacer una TC torácica con contraste y TC de abdomen superior (para evaluar hígado y glándulas suprarrenales)^{15,16}.

En los pacientes potencialmente curables y en los que se objetive afectación a distancia, se debe realizar una biopsia de la zona afectada, siempre que sea accesible, para confirmar la extensión de la enfermedad. En los estadios avanzados (III-IV) se aconseja realizar una resonancia magnética nuclear (RMN) craneal o TC craneal para evaluar la existencia de metástasis cerebrales¹⁶.

3.4.4. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Una vez evaluada la existencia del tumor y su extensión, se debe obtener el diagnóstico histológico para poder plantear la actitud terapéutica. Se recomienda utilizar la técnica menos invasiva y más rentable intentando obtener muestra suficiente para realizar inmunohistoquímica y estudios moleculares. La fibrobroncoscopia sigue siendo una de las pruebas más utilizadas consiguiendo su mayor rendimiento en tumores de localización central. En los tumores periféricos la biopsia transtorácica guiada con TC o ecografía obtiene mejores resultados. Ante la sospecha de CP con afectación mediastínica sin evidencia de enfermedad metastásica extratorácica (PET negativa), se recomienda establecer el diagnóstico con el método menos invasivo y más seguro: fibrobroncoscopia convencional con punción transbronquial ciega (PTB), ecografía endobronquial (EBUS) con punción aspirativa con aguja fina (PAAF), ecoendoscopia o ultrasonografía endoscópica (EUS) con PTB, punción transtorácica o mediastinoscopia¹⁵.

En la figura 1 se muestra un algoritmo diagnóstico-terapéutico del cáncer de pulmón.

3.5. ESTADIFICACIÓN

Del análisis de una base de datos con 94.708 casos por parte de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC), nace en 2016 la 8ª Edición de la Clasificación TNM para el Cáncer de Pulmón, con sus peculiaridades para los distintos tipos histológicos^{12,17-19}. Una vez que se ha realizado el estadiaje del tumor se deberá plantear de forma conjunta entre todos los médicos implicados, el mejor tratamiento para cada paciente dependiendo de sus características, histología y marcadores tumorales.

3.6. TRATAMIENTO

Establecido el diagnóstico, se deben evaluar las opciones terapéuticas en base al pronóstico de la enfermedad que viene definido por el estadio y la histología del tumor, determinados parámetros analíticos, comorbilidades, estado general y calidad de vida del paciente²⁰.

Los pacientes con infección por el VIH que desarrollan CP suelen presentar un peor estado general y un peor pronóstico, debido a la existencia de estadios más avanzados de la enfermedad tumoral en el momento del diagnóstico. Esto se origina por un control más precario de la proliferación tumoral, como consecuencia de la disfunción inmune, y predispone a menos opciones de tratamiento efectivo y menor supervivencia, especialmente en los enfermos que presentan criterios de sida, independientemente del estadio tumoral²¹⁻²³.

Para obtener la mejor atención posible, el diagnóstico y el tratamiento del CP en las PVVIH deben ser dirigidos por un equipo multidisciplinario, al igual que en la población general, incluyendo un médico con experiencia en el tratamiento del VIH.

Con la excepción de posibles interacciones farmacológicas, no se conocen criterios de exclusión específicos para la población infectada por VIH para ninguna de las opciones terapéuticas. Además de realizar recuentos de células CD4+ y determinación de carga viral, las evaluaciones clínicas, bioquímicas y patológicas antes de administrar quimioterapia o inmunoterapia antineoplásicas no difieren de aquellas que se realizan en pacientes VIH negativos.

En el caso de un diagnóstico simultáneo de CP y VIH, el tratamiento antirretrovírico debe iniciarse tan pronto como sea posible después de comenzar la terapia antineoplásica y el paciente esté clínicamente estable. En caso de que un paciente ya esté en tratamiento antirretrovírico, debe continuar con éste y, si es necesario, ajustarse de acuerdo con las posibles interacciones entre medicamentos¹¹ (ver apartado “Uso de TAR en pacientes con TNDS”).

3.7. PREVENCIÓN Y CRIBADO

La principal medida que se debe llevar a cabo en la prevención del CP es la deshabituación tabáquica²⁴. Los pacientes infectados por el VIH tienen una prevalencia mayor de tabaquismo que la población general, lo que hace que sean más susceptibles de tratamiento específico para la deshabituación tabáquica²⁵. Se debe realizar consejo para dejar de fumar de manera activa en todos los fumadores, para que sean conscientes de la repercusión del tabaquismo sobre su enfermedad y poder así conseguir aumentar las tasas de abstinencia^{24,25}.

La terapia farmacológica (terapia sustitutiva con nicotina, vareniclina y bupropion), en monoterapia o de forma combinada y asociada al asesoramiento psicológico, ha demostrado ser coste-efectiva y se debe proporcionar a todos los fumadores. La terapia más utilizada en los ensayos clínicos ha sido el tratamiento sustitutivo con nicotina, obteniéndose buenos resultados²⁵. La vareniclina no presenta interacciones con los FARV y ha constatado su seguridad y eficacia en pacientes infectados por VIH²⁶. Existe una potencial interacción entre bupropion y ritonavir.

El tratamiento antirretrovírico temprano y la vacunación frente al neumococo de las personas con VIH podrían también disminuir el riesgo de CP⁴.

En la actualidad, como método de cribado se propone el uso de la TC de baja dosis de radiación, que ha demostrado ser útil en el diagnóstico precoz del CP en la población general, existiendo una disminución de la mortalidad gracias a su aplicación^{27,28}. Se recomienda realizarla en aquellas personas con edades comprendidas entre 55 y 77 años, con un consumo acumulado de tabaco mayor o igual a 30 paquetes/año o que hayan sido fumadores hasta hace 15 años²⁹. En las PVVIH, Sellers et al¹⁰ proponen cambiar estos criterios, disminuyendo la edad y el número de paquetes año para aumentar la sensibilidad de la prueba. Consideran, además, que en esta población se debería añadir el sexo femenino como factor de riesgo ya que en su estudio encontraron que las mujeres tenían mayor incidencia de CP que los varones. Según diversos trabajos, podría estar especialmente indicada la realización de una TC pulmonar de baja radiación en aquellos pacientes con disminución del cociente CD4/CD8, episodios previos de neumonías bacterianas⁴, más de 500 linfocitos CD4+ por μL ³⁰ y aquellos con un nadir bajo de linfocitos

CD4+³¹. Sin embargo, de forma general, este aspecto está poco estudiado y por ello GESIDA está llevando a cabo un estudio multicéntrico para valorar la eficacia de esta medida (GESIDA 8815). Es un estudio prospectivo en el que se realiza un TAC torácico de baja radiación anual a pacientes fumadores, mayores de 45 años y que hayan tenido un nadir de linfocitos CD4+ menores a 200 por μL ³². Como recomendación general este panel aconsejaría la realización de cribado rutinario de CP en población VIH en aquellos centros en los que se haga en la población general y al menos con los mismos criterios.

3.8. IDEAS CLAVE Y RECOMENDACIONES

- El CP es el TNDS más frecuente y con mayor mortalidad entre los pacientes con infección por VIH.
- El CP en pacientes con infección por VIH se presenta en edades más tempranas y en estadios más avanzados.
- El tratamiento en estos pacientes debería ser similar al de la población general, teniendo en cuenta las interacciones farmacológicas y la posible sumación de efectos adversos en pacientes tratados con TAR, **(B-III)**.
- La deshabituación tabáquica es la principal medida de prevención del CP **(A-II)**.
- En los pacientes con infección por VIH la TC de baja dosis de radiación se recomienda como método de cribado para el diagnóstico precoz de CP en sujetos con alto riesgo de desarrollarlo **(C-III)**.

3.9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lambert AA, Merlo CA, Kirk GD. Human Immunodeficiency Virus-associated lung malignancies. *Clin Chest Med.* 2013; 34: 255-72.
2. Engels EA, Yanik EL, Wheeler W, Gill MJ, Shiels MS, Dubrow R, et al; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design of the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS. Cancer-attributable mortality among people with treated human immunodeficiency virus infection in North America. *Clin Infect Dis.* 2017; 65: 636-643.
3. Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, Dubrow R, Justice A, Brown ST et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer AIDS. 2012; 26: 1017–1025.
4. Sigel K, Wisnivesky J, Crothers K, Gordon K, Brown ST, Rimland D, et al. Immunological and infectious risk factors for lung cancer in US veterans with HIV: a longitudinal cohort study. *Lancet HIV.* 2017; 4: e67-e73.
5. Kirk GD, Merlo CA. HIV infection in the aetiology of lung cancer: confounding, causality and consequences. *Proc Am Thorac Soc.* 2011; 8: 326-32.
6. Winstone TA, Man FP, Hull M, Montaner JS, Sin DD. Epidemic of lung cancer in patients with HIV infection. *Chest.* 2013; 143: 305-14.
7. Pakkala S, Chen Z, Rimland D, Owonikoko TK, Gunthel C, Brandes JR et al. Human immunodeficiency virus-associated lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer.* 2012; 118: 164-172.
8. Reddy KP, Kong CY, Hyle EP, Baggett TP, Huang M, Parker RA, et al. Lung cancer mortality associated with smoking and smoking cessation among people living with HIV in the United States. *JAMA Intern Med.* 2017; 177: 1613–1621.
9. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med.* 2010; 153: 452–460.
10. Sellers SA, Edmonds A, Ramirez C, Cribbs SK, Ofotokun I, Huang L et al. Optimal lung cancer screening criteria among persons living with HIV. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). March 4-7, 2019. Seattle. Abstract 15.
11. Kiderlen TR, Siehl J, Hentrich M. HIV-Associated lung cancer. *Oncol Res Treat.* 2017; 40: 88-92.
12. Arnedillo A, Merino M, García de Vinuesa G, Escribano AM, Romero MA, Sánchez Gil RM, et al. Documento de consenso Neumosur sobre el diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón. *Rev Esp Patol Torac.* 2017; 29 (Suppl1): 27-34.
13. Ost DE, Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice Guidelines. *Chest.* 2013; 143 (Suppl): e121S-e141S.
14. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice Guidelines. *Chest.* 2013; 143 (suppl): e166S-e190S.
15. Villar F, Muguruza I, Belda J, Molins L, Rodríguez Suárez PM, Sánchez de Cos Escúin J, et al. Sumario ejecutivo de las recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Arch Bronconeumol.* 2016; 52:378-88.
16. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT et al. Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013; 143 (Suppl): e211S-e250S.

17. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al; The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 39-51.
18. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, et al; The International Association for the study of lung cancer. Lung cancer staging project: proposals for the revision of the clinical and pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 300-11.
19. Rice D, Chansky K, Nowak A, Pass H, Kindler H, Shemanski L, et al; The IASLC Mesothelioma Staging Project: proposals for revisions of the N descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 2100-2111.
20. JimenezHiscock L, de Olaiz Navarro B, Bravo Bravo JL. Estadificación. Otros factores pronósticos. En: Río Ramírez MT et al. Actualización en el carcinoma broncogénico. Madrid: Ergon. 2012. P: 99-124.
21. Suneja G, Shiels MS, Melville SK, Williams MA, Rengan R, Engels EA. Disparities in the treatment and outcomes of lung cancer among HIV-infected individuals. *AIDS.* 2013; 27: 459-468.
22. Wang YH, Shen XD. Human immunodeficiency virus infection and mortality risk among lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97: e0361.
23. Grover S, Desir F, Jing Y, Bhatia RK, Trifiletti DM, Swisher-McClure S, et al; Reduced cancer survival among adults with HIV and AIDS-defining illnesses despite no difference in cancer stage at diagnosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018; 79: 421-429.
24. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care.* 2008; 53:1217-22.
25. Browning KK, Wewers ME, Ferketich AK, Diaz P. Tobacco use and cessation in HIV-infected individuals. *Clin Chest Med.* 2013; 34: 181-90.
26. Mercié P, Arsandaux J, Katlama C, Ferret S, Beuscart A, Spadone C, et al; ANRS 144 Inter-ACTIV study group. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in people living with HIV in France (ANRS 144 Inter-ACTIV): a randomized controlled phase 3 clinical trial. *Lancet HIV.* 2018; 5: e126-e135.
27. National Lung Screening Trial Research Team. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011; 365: 395–409.
28. De Koning H, Van Der Aalst C, Ten Haaf K, Oudkerk M. Effects of volume CT lung cancer screening: mortality results of the NELSON randomised-controlled population-based trial. IASLC 19TH World Conference on lung cancer. September 23–26, 2018, Toronto, Canada. PL02.05, p 2. En: https://wclc2018.iaslc.org/wp-content/uploads/2018/09/WCLC2018-Abstract-Book_vF-LR-REV-SEPT-25-2018.pdf.
29. Centers for Medicare & Medicaid Services. Decision memo for screening for lung cancer with low dose computed tomography (LDCT) (CAG-00439N). 2015, February 5. En: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=274>.
30. Kong CY, Sigel K, Criss SD, Sheehan DF, Triplette M, Silverberg MJ, et al. Benefits and harms of lung cancer screening in HIV-infected individuals with CD4+ cell count at least 500 cells/ μ l. *AIDS.* 2018; 32 :1333-1342.
31. Hulbert A, Hooker CM, Keruly JC, Brown T, Horton K, Fishman E, et al. Prospective CT screening for lung cancer in a high-risk population: HIV-positive smokers. *J Thorac Oncol.* 2014 Jun; 9: 752-9.
32. Estudio prospectivo para la detección precoz de carcinoma pulmonar en pacientes con infección por VIH. Promotor: Fundación SEIMC-GESIDA. Código GESIDA 8815.

3.10. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 3.1. Signos y síntomas según el crecimiento y la extensión del cáncer de pulmón

Crecimiento endobronquial	Crecimiento periférico del tumor	Extensión por contigüidad o por metástasis ganglionar	Extensión a distancia
Tos	Dolor torácico	Obstrucción vía aérea central	Dolor óseo
Hemoptisis	Tos	Disfagia	Dolor abdominal
Sibilancias y estridor	Disnea	Disfonía	Síndrome constitucional
Disnea	Absceso pulmonar	Disnea	Ictericia
Neumonitis postobstruiva		Síndrome de Horner	Focalidad neurológica
		Síndrome de Pancoast	Cefalea
		Síndrome de vena cava superior	Convulsiones
		Taponamiento cardíaco	
		Arritmia	
		Derrame pleural	

Tabla 3.2. Manifestaciones paraneoplásicas del cáncer de pulmón

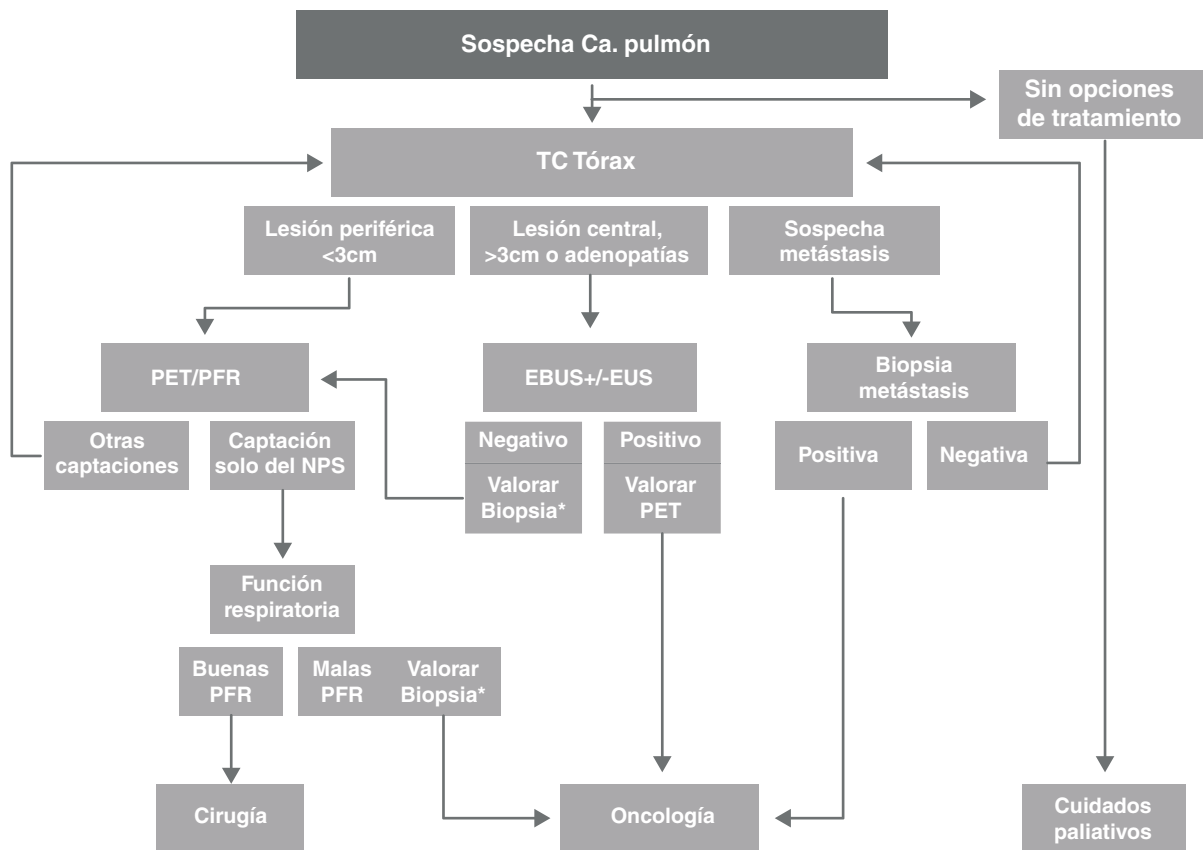
Paraneoplásicas	Causas
Hipercalcemia	Metástasis óseas, secreción ectópica PTH
Hiponatremia	SIADH, ANP
Hipopotasemia	Producción ectópica ACTH
Neurológicas	Mediados inmunológicamente
Hematológicas	Producción de citosinas
Musculoesqueléticas	Poco conocidas
Síndrome de Cushing	Producción ectópica de ACTH

SIADH: secreción inadecuada ADH; ANP: Péptido Atrial Natriurético; PTH: paratohormona; ACTH: hormona adenocorticotropa

Tabla 3.3: Evaluación inicial ante la sospecha de cáncer de pulmón

Evaluación inicial ante la sospecha de cáncer de pulmón
<ul style="list-style-type: none"> - Historia clínica completa - Exploración física - Evaluación analítica (incluyendo hemograma y bioquímica completa) - Radiografía de tórax - Evaluación de la función pulmonar (si tratamiento quirúrgico) - Pruebas de imagen: TC torácico/PET-TC - Estudio de afectación a distancia (si existe sospecha clínica) - Estudio y tratamiento de síndromes paraneoplásicos (si existe sospecha clínica)

Figura 3.1: Algoritmo diagnóstico-terapéutico del cáncer de pulmón (Comité de tumores: Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid)



*Geralmente por punción transtorácica o broncoscopia

4. CARCINOMA HEPATOCELULAR

4.1. ETIOLOGÍA Y FRECUENCIA

En nuestro medio, el carcinoma hepatocelular (CHC) en el paciente infectado por VIH es un fenómeno clínico asociado principalmente a la coinfección por el VHC. Así, en la cohorte GEHEP-002, en la que se incluyen todos los casos de CHC diagnosticados en pacientes infectados por VIH en 32 hospitales españoles, de los 346 casos diagnosticados hasta diciembre de 2017, 322 (93%) ocurrieron en pacientes coinfectados por el VHC¹. El consumo excesivo de alcohol y la infección por el VHB son también factores de riesgo para el desarrollo del CHC. La enfermedad hepática grasa de origen no alcohólico (EHGNA) es una causa creciente de CHC en los países occidentales como consecuencia de la alta prevalencia de obesidad y diabetes. Dado que se ha especulado que los pacientes con infección por VIH presentan un mayor riesgo de EHGNA, existe el riesgo potencial de una mayor incidencia de CHC relacionado con esta entidad en los pacientes infectados por VIH. Hasta el momento no existe información disponible de cuál es el impacto de la EHGNA en la aparición de CHC en el paciente VIH. No es descartable que una proporción de los casos de CHC diagnosticados en pacientes coinfectados por VHC, y atribuidos por tanto al VHC, sean en parte también debidos a una EHGNA dado que ambas etiologías con frecuencia coexisten. Cabe destacar que, en el caso del CHC asociado a EHGNA, a diferencia de con otras etiologías, este puede emerger con frecuencia en ausencia de cirrosis pre-existente.

En la última década, el CHC ha sido un problema clínico emergente en el paciente coinfectado. En un registro retrospectivo de casos de CHC en pacientes con infección por VIH de 18 hospitales de Andalucía y de la Comunidad Valenciana, de los 82 casos diagnosticados entre 1999 y 2010, 74 (90%) fueron diagnosticados a partir del 2004². De esta forma, la incidencia de CHC en pacientes coinfectados pasó de 0.2 a 2.8 casos por 1000 personas-año del año 2000 al 2009². Del mismo modo, en Francia, la mortalidad atribuible al CHC en los pacientes infectados por VIH pasó de suponer el 5% de las muertes de causa hepática en el año 1995 al 40% en el año 2010³. Por otra parte, en la cohorte de Veteranos de los Estados Unidos, la prevalencia de CHC en pacientes coinfectados aumentó del 0,07 al 1,6% entre 1996 y 2009⁴. Sin embargo, tras el aumento rápido de la incidencia experimentado en la década previa, los datos de la cohorte española GEHEP-002 indican que posiblemente se haya llegado ya a una fase de meseta. Del mismo modo, es esperable una reducción paulatina en la incidencia de CHC en los pacientes coinfectados derivado del uso generalizado de los antivirales de acción directa (AAD) y las consiguientes altas tasas de respuesta viral sostenida (RVS).

En este sentido, el perfil del paciente infectado por VIH que es diagnosticado de CHC está cambiando. Así, un tercio de los nuevos diagnósticos de CHC en pacientes coinfectados VIH/VHC se realizan en la actualidad en individuos que previamente habían logrado una RVS⁵.

4.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica del CHC en el paciente con infección por VIH no difiere de la forma de presentación en otros escenarios clínicos, oscilando desde el hallazgo incidental de una lesión hepática en una prueba de imagen a la aparición de síntomas como dolor abdominal, ictericia, síndrome constitucional o deterioro de la función hepática en un paciente con cirrosis.

4.3. CRIBADO

Estudios no randomizados y un ensayo clínico randomizado realizado en China en pacientes con infección por el VHB sugieren que la realización de un programa de cribado ecográfico del CHC se traduce en un diagnóstico precoz, una mayor probabilidad de aplicar tratamientos potencialmente curativos, y una menor mortalidad relacionada con el CHC^{6,7}. Además, el cribado parece claramente coste-efectivo en aquellas situaciones en las que incidencia de CHC sea superior al 0,2% al año en pacientes con hepatopatía crónica no cirrótica y superior al 1,5% en pacientes con cirrosis⁶. Por dichos motivos, existe el consenso en iniciar un programa sistemático de cribado en poblaciones de alto riesgo para CHC como son aquellos con cirrosis, independientemente de la etiología, y aquellos con infección por el VHB, y un riesgo estimado de CHC mayor del 0,2% anual. Por el contrario, la incidencia de CHC en pacientes con fibrosis avanzada o F3, aunque es mayor que la de aquellos con grados más leves de fibrosis, no parece superior al dintel del 0,2% anual como para justificar el cribado sistemático en estos individuos. Por tanto, a criterio de este panel de expertos, no está justificada la realización sistemática de cribado en los pacientes con fibrosis avanzada, si bien puede individualizarse su indicación en pacientes concretos con factores adicionales de riesgo como consumo excesivo de alcohol o con datos sugestivos de EHGNA.

La ecografía ha mostrado una sensibilidad del 65-80% y una especificidad mayor al 90% cuando se emplea como método de cribado⁸ y es, a día de hoy, el mejor método radiológico para el cribado del CHC. Su principal limitación es su dependencia de la experiencia del explorador. Basado en los tiempos de crecimiento del tumor y en el único ensayo clínico randomizado que ha demostrado beneficio en la aplicación de un programa de cribado⁷, el intervalo recomendado entre pruebas es de 6 meses. Además, el intervalo semestral es superior al intervalo anual en términos de detección precoz y supervivencia⁹. Por el contrario, en un ensayo clínico en el que se comparó un intervalo de 3 meses frente a uno de 6 meses, el cribado trimestral se asoció a una mayor tasa de detección sin impacto en la supervivencia¹⁰. Este estudio no incluyó a pacientes infectados por VIH.

En los últimos años se ha puesto especial interés en evaluar el rendimiento de la resonancia magnética nuclear (RMN) como técnica de cribado. Aunque la RMN ha mostrado resultados prometedores en algunos estudios¹¹, el elevado precio y baja disponibilidad con el consiguiente impacto en coste eficacia y la ausencia de datos de seguridad a largo plazo de los quelatos de gadolinio determina que a día de hoy, no suele recomendarse como método de cribado. Del mismo modo, por el momento, ningún marcador sérico, incluyendo la AFP, ha mostrado la suficiente utilidad para recomendarse como instrumento de cribado. Finalmente, se está investigando la utilidad de técnicas basadas en la detección de ADN sérico libre circulante o micro-ARN para el diagnóstico precoz del CHC, pero su aplicación está restringida por el momento al ámbito de la investigación.

Hasta el momento, el beneficio de las estrategias de cribado en los pacientes coinfectados por VIH/VHC no había sido demostrado ni existían estudios que hubiesen evaluado específicamente en esta población las distintas estrategias de cribado propuestas, por lo que las recomendaciones se habían basado en la extrapolación de estudios realizados en población no VIH. Sin embargo, recientemente se ha evaluado el rendimiento del cribado ecográfico del CHC en el escenario específico del paciente VIH en la cohorte GEHEP-002, y se ha comparado dicho rendimiento con lo observado en un grupo control no VIH¹. Los hallazgos principales de dicho análisis son:

- La tasa de detección de la ecografía es similar a la descrita en población no VIH. Así, un 8% de los casos diagnosticados dentro de un programa de cribado tuvieron una ecografía normal en los 3 meses anteriores, tasa similar a la del grupo control no VIH incluida en el estudio y a lo descrito en estudios previos.
- A pesar de disponer de tasas similares de adherencia al programa de cribado y al de detección de la ecografía, los pacientes VIH se diagnosticaron en una mayor proporción en estadios avanzados no subsidiarios de tratamiento curativo.
- La realización del cribado no se tradujo en una mayor proporción de diagnósticos en estadios precoces en comparación con los casos de diagnósticos fuera de cribado.
- El diagnóstico de CHC dentro de un programa de cribado se asoció a una mayor supervivencia tras el diagnóstico en los pacientes VIH en comparación con los casos no diagnosticados por cribado, pero fue significativamente menor que la de los pacientes no VIH diagnosticados por cribado.
- Globalmente, estos resultados sugieren que el rendimiento del cribado ecográfico en el paciente VIH es pobre e inferior al de los pacientes sin infección VIH, si bien sigue resultando beneficioso frente a la no realización de cribado.

La recomendación del panel de expertos de esta guía es la realización de una ecografía de forma semestral en los pacientes VIH con:

- a) Cirrosis independientemente de la etiología.
- b) Infección por el VHB y riesgo anual superior al 0,2%.
- c) Fibrosis avanzada por VHC y factores adicionales de riesgo como consumo acumulado elevado de alcohol y/o datos sugestivos de EHGNA.

Dado que el CHC en el paciente con infección por VIH posiblemente tiene un comportamiento más agresivo y el rendimiento sub-óptimo del cribado semestral en el paciente VIH, habría que considerar en el futuro evaluar si los pacientes VIH podrían beneficiarse de acortar el intervalo de tiempo entre las ecografías de cribado. Mientras tanto, podría valorarse en casos muy seleccionados de alto riesgo realizar un cribado ecográfico trimestral o un cribado semestral alternando ecografía con RMN, si bien el coste-efectividad de estas estrategias es desconocido.

4.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de CHC se basa en la radiología y la biopsia hepática. La determinación de la AFP carece de la especificidad suficiente como prueba diagnóstica dado que sus niveles pueden elevarse también en el colangiocarcinoma intrahepático y en algunos casos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Por ello, el hallazgo de una masa hepática con niveles elevados de AFP no indica de forma automática la presencia de un CHC.

El CHC puede diagnosticarse radiológicamente sin necesidad de biopsia en el paciente con cirrosis si el patrón radiológico típico del CHC está presente. Para ello se requiere la realización de un estudio dinámico con contraste, bien una TC o RMN. En la fase arterial, el CHC se realza más intensamente que el hígado circundante debido a que la sangre arterial en el parénquima hepático se diluye con sangre venosa del territorio portal que no contiene contraste, hecho que no sucede en el CHC, de vascularización únicamente arterial. En la fase venosa, el CHC se realza menos que el parénquima hepático circundante como consecuencia de que el CHC no tiene vascularización portal y el flujo arterial que atraviesa la lesión no contiene ya contraste, mientras el lecho venoso portal contiene ahora contraste. La presencia de este patrón radiológico de hipercaptación arterial seguido de un “lavado” de contraste es muy específico del CHC, por lo que una lesión mayor de 1 cm en un hígado cirrótico en el que se documente este patrón en una única prueba de imagen debe considerarse un CHC sin necesidad de estudios adicionales¹²⁻¹⁴. En caso de que ni la TC ni la RMN muestren dicho patrón radiológico típico, o den resultados discordantes entre ellas, será necesaria la biopsia del nódulo para confirmar el diagnóstico. En aquellos pacientes sin una cirrosis confirmada, el diagnóstico de CHC solo se puede establecer mediante confirmación histológica. Debe remarcarse que la presencia de una biopsia negativa no excluye la posibilidad de CHC dado que la tasa de falsos negativos de la biopsia puede llegar hasta el 30%. Por ello, si la biopsia es negativa para el diagnóstico de CHC, debe considerarse realizar una nueva biopsia o realizar un seguimiento estrecho por técnicas de imagen.

Dado que la mayoría de los nódulos inferiores a 1 cm no corresponden a un CHC, en los pacientes con nódulos menores de 1 cm nuestra recomendación es acortar el intervalo de cribado ecográfico a los 3 meses y sólo en el caso de que en el seguimiento se documente crecimiento de tamaño más allá de 1 cm proceder a estudios adicionales. Si tras un año de seguimiento el tamaño de la lesión persiste inferior a 1 cm parece razonable volver al cribado semestral.

4.5. ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

El pronóstico del CHC, como el de otros tumores, depende del tamaño y extensión del tumor en el momento del diagnóstico. Sin embargo, la predicción del pronóstico en el CHC es algo más compleja dado que la función hepática subyacente también condiciona el pronóstico. Desde su descripción en 1999¹⁵, la clasificación de la *Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)* ha sido el sistema de estadificación más utilizado en nuestro medio. Esta clasificación, recientemente modificada⁶, integra aspectos relacionados con el tamaño del tumor, la presencia de trombosis portal y/o metástasis extra-hepáticas, la función hepática y la situación funcional del paciente. La principal ventaja de la clasificación BCLC es la correlación de los distintos estadios de CHC con las modalidades de tratamiento y una estimación de la expectativa de vida.

Dada la complejidad del manejo del CHC y las múltiples opciones de tratamiento, una vez diagnosticados del CHC, todos los pacientes deben ser valorados por un equipo multidisciplinar que incluya, además de al médico responsable del seguimiento de la infección por VIH, a hepatólogos, cirujanos hepáticos, radiólogos (incluyendo radiólogos intervencionistas), patólogos y oncólogos. La elección de la mejor opción de tratamiento debe realizarse de forma individualizada y, en caso de que el paciente no sea candidato a la opción terapéutica de primera línea, debe considerarse la siguiente opción de tratamiento más apropiada.

De acuerdo a la clasificación BCLC pueden distinguirse 5 estadios (figura):

- **Estadio 0 o muy precoz:** incluye a los pacientes con tumor único menor o igual a 2 cm de tamaño, función hepática preservada (estadios A y B de Child-Turcotte-Pugh [CTP]) y ausencia de síntomas relacionados con el tumor.
- **Estadio A o precoz:** incluye a los pacientes con función hepática preservada (estadios A y B de CTP) con tumor solitario o múltiple, hasta un máximo de 3 nódulos menores o iguales a 3 cm de tamaño. La supervivencia a 5 años en los estadios 0-A se estima en el 50-75%. Estos pacientes se benefician de tratamientos potencialmente curativos y pueden, por tanto, tratarse con resección, trasplante hepático (TH) o ablación percutánea. La resección del tumor es el tratamiento de elección en los pacientes sin cirrosis y en los pacientes con cirrosis compensada con función hepática preservada, ausencia de hipertensión portal significativa y bilirrubina normal, donde ha demostrado tasas de supervivencia a 5 años superiores al 70%¹⁶. Ni la presencia de multinodularidad ni el diámetro del tumor per se son contraindicaciones formales para la resección ya que en la actualidad la mayoría de equipos quirúrgicos basan la decisión en función de la probabilidad de mantener un remanente hepático suficiente

tras la cirugía. La principal limitación de la resección quirúrgica es la alta probabilidad de recurrencia a medio-largo plazo, ya que más del 70% de los CHC recurren a los 5 años de la cirugía¹⁷. Por el momento, ningún tratamiento local o sistémico adyuvante a la cirugía ha demostrado disminuir el riesgo de recurrencia. El TH está recomendado como primera opción terapéutica en aquellos pacientes con disfunción hepática en los que la resección está contraindicada o en aquellos pacientes con múltiples tumores. La aplicabilidad del TH está condicionada por el número limitado de donantes y los resultados del TH están íntimamente relacionados con la extensión tumoral. Esto determina la necesidad de definir unos criterios para poder ofrecer el TH. Los criterios más extensamente usados son los criterios de Milán¹⁸, definidos como la presencia de un tumor único menor o igual a 5 cm o hasta 3 nódulos no superiores a 3 cm, en ausencia de invasión vascular y/o extrahepáticas. Aplicando estos criterios restrictivos pueden lograrse tasas de supervivencia >70% a 5 años con tasas de recurrencias inferiores al 10-15%¹⁸. Los datos del programa español de TH en la población VIH han demostrado que la infección VIH no tiene un impacto negativo en los resultados del TH cuando éste se realiza como tratamiento del CHC y que el TH es una opción eficaz en los pacientes VIH diagnosticados de CHC con criterios de TH¹⁹. La principal limitación del trasplante es la disponibilidad de órganos que determina unos tiempos de espera y la posibilidad de que el tumor progrese y condicione la salida del paciente de la lista e imposibilidad de acceso al TH, por lo que la mayoría de centros aplican tratamientos loco-regionales en aquellos casos candidatos a TH con tiempo estimado en lista de espera superior a 6 meses con el objetivo de evitar la progresión tumoral. Por último, la ablación percutánea con inyección de alcohol (PEI) o por modificación de temperatura (normalmente mediante radiofrecuencia o microondas) es el tratamiento de elección en aquellos casos en estadio 0 no candidato a TH o A no candidatos a resección ni a TH. La ablación por radiofrecuencia se considera la técnica ablativa de primera línea, en particular en las lesiones mayores de 2 cm en las que la eficacia de la PEI cae de forma significativa²⁰. La PEI suele usarse cuando el CHC se localiza en la vecindad de la vesícula, estómago, colon o cualquier otra víscera. En los pacientes con tumor en estadio 0 (solitario <2cm), los resultados de la ablación son equiparables a los conseguidos con la resección quirúrgica, por lo que ambos pueden considerarse de primera línea⁶.

- **Estadio B o intermedio:** incluye a los pacientes en estadio A o B de CTP con CHC multifocal que no tienen síntomas relacionados con el cáncer, invasión portal ni diseminación extra-hepática. La supervivencia media sin tratamiento a 3 años se sitúa en torno al 50%. El tratamiento de elección que ha demostrado un incremento de la supervivencia en este estadio es la quimioembolización transarterial^{21,22}. Aquellos pacientes con CHC en estadio A que se consideren irresecables y no tributarios de TH deben también ser valorados para quimioembolización transarterial. Con una adecuada selección de pacientes la mediana de supervivencia tras una técnica exitosa se sitúa en 30-40 meses²³.
- **Estadio C o avanzado:** incluye a los pacientes con síntomas relacionados con el cáncer y/o invasión portal o diseminación extra-hepática. La supervivencia al año se sitúa en el 50%. Estos pacientes pueden beneficiarse de tratamiento sistémico. En el momento actual existen cinco fármacos que han demostrado beneficio en términos de supervivencia: sorafenib²⁴, lenvatinib²⁵, regorafenib²⁶, cabozantinib²⁷ y ramucirumab²⁸. La experiencia en vida real con sorafenib en pacientes VIH ha sido evaluada en 44 pacientes tratados en la cohorte GEHEP-00229. En un 38% de los pacientes

se suspendió prematuramente el tratamiento por efectos adversos. La mediana de duración del tratamiento fue de tan sólo 70 días, y la supervivencia mediana tras el inicio de sorafenib de tan sólo 4 meses, inferior a la comunicada en el ensayo clínico de registro del fármaco²⁴. No se precisaron modificaciones de tratamiento antirretroviral y los pacientes mantuvieron un buen control de la infección VIH durante el tratamiento con sorafenib. En los últimos años se ha evaluado el papel de la inmunoterapia en el tratamiento del CHC. Nivolumab, un anticuerpo monoclonal humano inhibidor del receptor de muerte programada 1 (PD-1), ha demostrado su eficacia en pacientes con CHC avanzado en estadio A o B de CTP y progresión o intolerancia a sorafenib en el ensayo clínico fase I/II CheckMate 040³⁰. A partir de estos resultados, la FDA ha aprobado el uso de nivolumab como segunda línea en aquellos pacientes con fracaso o intolerancia a sorafenib. El papel de nivolumab en primera línea en CHC avanzado está siendo evaluado en un ensayo clínico comparativo con sorafenib, cuyos resultados se espera que estén disponibles a lo largo de 2019 (CheckMate 459 [NCT02576509] www.clinicaltrials.gov). Pembrolizumab, otro anticuerpo monoclonal anti-PD1, también ha mostrado beneficio clínico en pacientes previamente tratados con sorafenib en el ensayo clínico fase II Keynote-224³¹. Están en marcha dos ensayos clínicos fase III de pembrolizumab frente a placebo en segunda línea de CHC avanzado (KEYNOTE-240 [NCT02702401] y KEYNOTE-394 [NCT03062358]; www.clinicaltrials.gov) de los que se esperan resultados preliminares en el año 2019.

- **Estadio D o terminal:** incluye a los pacientes en estadio D de CTP o con un deterioro severo de su funcionalidad física. Estos pacientes sólo se benefician del tratamiento sintomático. La supervivencia media en este estadio es de 3 meses.

4.6. PRONÓSTICO

El pronóstico del CHC depende muy estrechamente del estadio en el momento del diagnóstico. En el caso del paciente VIH, la supervivencia en algunas series ha sido extremadamente baja, con una supervivencia mediana global de tan sólo 3 meses y sin que se hayan producido mejorías significativas a lo largo del tiempo². A este respecto, existen controversias sobre si esto es consecuencia de un comportamiento más agresivo del CHC en los pacientes con infección por VIH. Así, dos estudios retrospectivos realizados en población VIH en la década previa sugirieron que el CHC era con más frecuencia sintomático, de presentación múltiple o invasiva, y que se encontraba en un estadio más avanzado al diagnóstico que en los pacientes sin infección VIH^{32,33}. Del mismo modo, en un estudio internacional multicohorte más reciente, la presencia de infección por VIH se asoció con un peor pronóstico del CHC en comparación con un grupo control no VIH³⁴, si bien en dicho estudio la mayoría de los casos incluidos se encontraban en estadios avanzados y no recibieron tratamiento específico frente al CHC. Además, no se analizó el posible impacto de la realización de cribado ecográfico previo en las diferencias encontradas.

Sin embargo, es posible que la principal explicación para la mortalidad tan elevada del CHC en el paciente VIH sea la ausencia de un diagnóstico precoz en una proporción importante de los pacientes más que a un efecto deletéreo del propio VIH. Así, sólo el 37% de los pacientes VIH en España son diagnosticados en un estadio precoz de la enfermedad que los haga subsidiarios de recibir tratamientos potencialmente curativos, significativamente

por debajo de lo comunicado en población no VIH^{1,35}. Este hecho no parece explicarse por una menor tasa de adherencia al cribado ecográfico en los pacientes VIH, ya que un 54% de los casos diagnosticados en población VIH en España son diagnosticados dentro de un programa de cribado, proporción que no fue significativamente inferior a la de un grupo control no VIH¹ e incluso fue ligeramente superior a lo comunicado en un registro multicéntrico español en pacientes no VIH³⁵. Sin embargo, el rendimiento del cribado ecográfico sí es claramente inferior al obtenido en la población no VIH como ya se ha comentado en el apartado correspondiente. A modo de ejemplo, tan sólo un 42% de los casos en población VIH diagnosticados dentro del cribado se encontraron en estadios precoces frente al 71% de los pacientes no VIH^{1,35}. Por otro lado, una vez diagnosticados, los pacientes VIH reciben con igual frecuencia el tratamiento del CHC potencialmente indicado según su estadio BCLC que los pacientes no VIH³⁶, lo que sugiere por tanto que son las diferencias en el diagnóstico precoz, y no la propia infección por VIH o el acceso al tratamiento del VHC, las que podrían explicar la menor supervivencia que habitualmente se observa en los pacientes VIH. Para corroborar esta hipótesis dentro de la cohorte GEHEP-002 se ha analizado el impacto de la infección por VIH en el pronóstico del CHC incluyendo un análisis más exhaustivo de otros cofactores y una población no VIH de comparación. En el análisis multivariante, el estadio BCLC al diagnóstico, y la ausencia de cribado ecográfico previo, fueron, entre otros, los principales factores pronósticos del CHC mientras que la presencia de infección por VIH, por sí misma, no mostró ningún grado de asociación independiente³⁶.

4.7. PREVENCIÓN

Las principales medidas para la prevención del CHC son aquellas encaminadas a evitar la adquisición de los factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedad hepática crónica. La vacunación frente al VHB ha demostrado disminuir la incidencia de CHC³⁷ y debe recomendarse en todos los pacientes VIH susceptibles de ser infectados por el VHB. En caso de infección por VHB, el tratamiento del VHB reduce el riesgo de aparición a largo plazo de CHC³⁸, por lo que aquellos pacientes VIH con infección por VHB deben recibir una pauta antirretroviral que incluya TDF o TAF y FTC o 3TC, tal y como se recoge en las guías vigentes actuales de tratamiento antirretroviral de GESIDA.

En el caso del VHC, la principal medida de prevención frente al CHC es el tratamiento de la hepatitis crónica C, dado que la consecución de la RVS se ha asociado con una reducción del riesgo de CHC tanto con terapias basadas en interferón³⁹ como con aquellas basadas en el uso de antivirales de acción directa (AAD)⁴⁰⁻⁴². En el caso de los pacientes VIH, los datos de la cohorte GESIDA confirmaron que la erradicación del VHC con terapias basadas en interferón se asocia con una menor incidencia de CHC⁴³. Del mismo modo, la erradicación del VHC con estrategias basadas en AAD libres de interferón ha demostrado reducir el riesgo de aparición de CHC en los pacientes coinfectados VIH/VHC con cirrosis, siendo su efecto preventivo aparentemente similar al logrado con las estrategias basadas en interferón⁴⁴. Debe recordarse que la consecución de RVS no elimina por completo el riesgo de aparición de CHC^{5,45}. Por ello en los pacientes coinfectados con cirrosis que alcanzan la RVS no debe suspenderse la realización del cribado ecográfico del CHC. Dado que se ha descrito la aparición de casos de forma muy tardía tras la consecución de RVS⁵, por el momento no puede establecerse una recomendación sobre la posibilidad de suspender el cribado en algún momento del seguimiento. De forma muy reciente,

se ha sugerido que la presencia de una rigidez hepática (RH) <14 kPa en el momento de consecución de la RVS tiene un valor predictivo negativo del 100% para predecir la aparición de CHC tras la RVS en pacientes con fibrosis avanzada previa al tratamiento⁴⁶. A falta de datos a más largo plazo, este panel de expertos considera que la evidencia es aún insuficiente para poder establecer una recomendación de suspender el cribado en base al valor de RH.

4.8. IDEAS CLAVE Y RECOMENDACIONES

- El CHC en el paciente infectado por VIH se asocia principalmente a la cirrosis por el VHC, si bien un tercio de los nuevos diagnósticos se realiza en la actualidad en individuos que previamente habían logrado RVS.
- Se recomienda el cribado de CHC en los pacientes infectados por VIH con cirrosis, independientemente de la etiología, **(A-I)** y aquellos con infección por el VHB y un riesgo estimado de CHC mayor del 0,2% anual **(A-I)**.
- No se recomienda la realización sistemática de cribado en los pacientes con fibrosis avanzada, si bien puede individualizarse su indicación en pacientes concretos con factores adicionales de riesgo como consumo excesivo de alcohol o datos sugestivos de EHGNA **(B-III)**.
- El cribado se basará en la realización de una ecografía semestral **(A-II)**.
- No debe suspenderse el cribado en los pacientes cirróticos coinfectados por el VHC que hayan alcanzado RVS con el tratamiento **(B-II)**.
- El diagnóstico de CHC podrá establecerse en pacientes afectados de cirrosis ante la presencia de un nódulo >1 cm con un patrón radiológico típico en una prueba dinámica con contraste. Si la apariencia radiológica no es típica en la prueba inicial escogida puede optarse por la realización de otro estudio dinámico distinto o de una biopsia del nódulo **(A-II)**. En los pacientes sin cirrosis, el diagnóstico de CHC sólo se puede establecer mediante confirmación histológica **(A-II)**.
- Se recomienda usar la clasificación BCLC para decidir la mejor opción de tratamiento **(A-II)**.
- La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en los pacientes con CHC único con función hepática preservada, bilirrubina normal y gradiente de presión venosa portal <10 mmHg **(A-II)**. No existe ninguna estrategia terapéutica aprobada para disminuir el riesgo de recurrencia **(A-I)**.
- El trasplante hepático es una opción a considerar en los pacientes con CHC único <5 cm o hasta 3 nódulos menores de 3 cm **(A-II)**. En caso de que el tiempo estimado en lista de espera sea superior a 6 meses puede considerarse el tratamiento local con el objetivo de evitar la progresión del CHC **(A-II)**.

- La ablación con alcohol o con radiofrecuencia es el tratamiento de elección en los pacientes con función hepática preservada no candidatos a resección quirúrgica ni trasplante hepático **(A-II)**. Además, en los pacientes con tumor solitario en estadio 0 muy inicial, sus resultados son equiparables a los conseguidos con la resección quirúrgica por lo que ambos pueden considerarse de primera línea **(A-II)**.
- La quimio-embolización transarterial (TACE) es el tratamiento de primera línea en los pacientes afectos de CHC en estadio intermedio **(A-I)**.
- Sorafenib y lenvatinib en primera línea, y regorafenib, cabozantinib y ramucirumab en segunda línea han demostrado aumento de supervivencia en pacientes afectos de CHC en estadio avanzado o en estadio intermedio tras progresión o intolerancia a TACE que mantengan una función hepática preservada **(A-I)**. Basado en resultados prometedores de estudios no controlados, la inmunoterapia con nivolumab y pembrolizumab han sido aprobados por la FDA como tratamientos en segunda línea, estando pendiente en el momento actual de los resultados de los estudios en fase III **(A-II)**.

4.9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Merchante N, Figueruela B, Rodríguez-Fernández M, Rodríguez-Arrondo F, Revollo B, Ibarra S, et al. Low performance of ultrasound surveillance for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *AIDS* 2019; 33: 269-278.
2. Merchante N, Merino E, López-Aldeguer J, 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.
3. Rosenthal E, Roussillon C, Salmon-Ceron D, Georget A, Henard S, Huleux T, et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2010 in France: the Mortavic 2010 study in collaboration with the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS). En 20 Mortalité 2010 survey. *HIV Med* 2015; 16: 230-239.
4. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2013; 57: 249-257.
5. Merchante N, Rodríguez-Arrondo F, Revollo B, Merino E, Ibarra S, Galindo MJ, et al. Hepatocellular carcinoma after sustained virological response with interferon-free regimens in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS* 2018; 32: 1423-1430.
6. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018; 391: 1301-1314.
7. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417-422.
8. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, Marrero JA. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 37-47.
9. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 2010; 53: 291-297.
10. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011; 54: 1987-1997.
11. Kim SY, An J, Lim YS, Han S, Lee JY, Byun JH, et al. MRI with liver-specific contrast for surveillance of patients with cirrhosis at high risk of hepatocellular carcinoma. *JAMA Oncol* 2017; 3: 456-463.
12. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47: 97-104.
13. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging technique in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010; 59: 638-644.
14. Khalili K, Kim TK, Jang HJ, Haider MA, Khan L, Guindi M, Sherman M. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: An analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 2011; 54: 723-728.
15. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 328-338.

16. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015; 61: 526-536.
17. Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2013; 58: 724–29.
18. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Eng J Med* 1996; 334: 693-699.
19. Agüero F, Forner A, Manzardo C, Valdivieso A, Blanes M, Barcena R, et al. Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2016; 63: 488-498.
20. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010; 52: 380–88.
21. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-1171.
22. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-442.
23. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* 2012; 56: 1330-1335.
24. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390.
25. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391:1163-73.
26. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56–66.
27. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 54-63.
28. Zhu AX, Kang YK, Yeng CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 282-296.
29. Merchante N, Ibarra S, Revollo B, Rodríguez-Arrondo F, Merino E, Delgado-Fernández M, et al. Real-life experience with sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *AIDS* 2017; 31: 89-95.
30. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): a open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017; 389: 2492-2502.
31. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 940-952.

32. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004; 18: 2285–2293.
33. Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol* 2007; 47: 527–537.
34. Pinato DJ, Allara E, Ting-Yi C, Trevisani F, Mínguez B, Zoli M, et al. Influence of HIV infection on the natural history of hepatocellular carcinoma: Results from a global multicohort study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 296-304.
35. Rodríguez de Lope C, Reig M, Matilla A, Ferrer MT, Dueñas E, Mínguez B, et al. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in Spain. Comparison with the 2008-2009 period and analysis of the causes of diagnosis out of screening programs. Analysis of 686 cases in 73 centers. *Med Clin (Barc)* 2017; 149: 61-71.
36. Merchante N, Rodríguez-Fernández M, Figueruela B, Rodríguez-Arrondo F, Revollo B, Ibarra S, et al. Impact of HIV on the survival of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients. Abstract 608. XXIII Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, 4-7 Marzo 2019, EEUU.
37. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, et al. Long-term effects of hepatitis B immunization of infants in preventing liver cancer. *Gastroenterology* 2016; 151: 472-480.e1.
38. Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, Buti M, Chi H, van Boemmel F, et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2017; 66: 1444–1453.
39. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-2593.
40. Backus LI, Belperio PS, Shaohumian TA, Mole LA. Impact of Sustained Virologic Response with Direct-Acting Antiviral Treatment on Mortality in Patients with Advanced Liver Disease. *Hepatology* 2019; 69: 487-497.
41. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanuptkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* 2017; 153: 996-1005.
42. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017 Sep 5. pii: S0168-8278 (17) 32273-0.
43. Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, VonWichmann MA, López-Aldeguer J, Mallolas J, et al. Sustained Virological Response to Interferon Plus Ribavirin Reduces Non-Liver-Related Mortality in Patients Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus. *Clin Infect Dis*, 2012. 55: 728-736.
44. Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, Merino D, Ríos-Villegas MJ, Villalobos M, et al. SVR with all-oral DAA regimens reduces the risk of hepatocellular carcinoma in HIV/HCV-coinfected patients with cirrhosis. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 2435-2443.
45. Merchante N, Merino E, Rodríguez-Arrondo F, Tural C, Muñoz J, Delgado-Fernández M, et al. HIV/hepatitis C virus coinfecting who achieved sustained virological response are still at risk of developing hepatocellular carcinoma. *AIDS* 2014; 28: 41-47.
46. Corma-Gómez A, Iglesias M, Téllez F, Morano L, Rivero-Juárez A, Ríos-Villegas MJ, et al. Liver stiffness at SVR predict hepatic complications in HCV-infected patients. Abstract 568. XXIII Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, 4-7 March 2019, EEUU.

5. CARCINOMA DE CANAL ANAL

5.1. EPIDEMIOLOGÍA. ETIOLOGÍA

El cáncer de canal anal (CCA) es una neoplasia poco frecuente en la población general, con una incidencia aproximada de 1-1,5 casos por 100.000 habitantes/año. En las últimas décadas se ha producido un aumento, fundamentalmente en grupos de riesgo como son los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), inmunodeprimidos y en especial, pacientes infectados por el VIH^{1,2}. Actualmente el CCA se considera uno TNDS³, según diversas cohortes de pacientes HSH infectados por el VIH, con incidencia creciente desde 55 hasta 144 casos/100.000 pacientes año⁴⁻⁶. Existen datos contradictorios del efecto del tratamiento antirretroviral (TAR)^{3-5,7-9} sobre la aparición de dicha neoplasia; en trabajos realizados en el período tardío del TAR se ha detectado un efecto protector de este sobre la aparición del CCA, como consecuencia de la reconstitución inmune⁸ y el control de la viremia⁹.

El virus del papiloma humano (VPH) es el responsable de más del 90% de los casos de CCA, como ocurre con el carcinoma de cérvix. La prevalencia del VPH en la población general es variable, en función del grupo de edad, actividad sexual, y área geográfica. Esta prevalencia es máxima en pacientes HSH con infección por el VIH encontrándose en torno al 85-90%, con predominio de genotipos del VPH de alto riesgo (VPH-AR), principalmente el 16, 18, 39, 51, 59¹⁰. En mujeres con infección por el VIH, la prevalencia de infección anal por el VPH está en torno al 50%¹¹, siendo algo menor en varones con infección por el VIH que tienen exclusivamente sexo con mujeres. Entre los factores asociados a un mayor riesgo de infección por el VPH destacan, el sexo anal, tabaquismo, relaciones sexuales entre hombres¹², y género femenino¹³. La infección por el VIH, las infecciones por múltiples genotipos del VPH-AR¹⁴ y bajas cifras de CD4¹⁵, junto a un posible déficit de la inmunidad local, provocan una disminución del aclaramiento del VPH¹⁶ de la mucosa anal y mayor tendencia a la progresión de CCA^{17,18}.

5.2. CLASIFICACIÓN DE LA DISPLASIA DE MUCOSA ANAL

El CCA está precedido de cambios displásicos localizados generalmente en la zona de transición de la mucosa. El VPH infecta la membrana basal de la mucosa no intacta provocando cambios celulares, que se resuelven generalmente de forma espontánea con el aclaramiento del VPH entre 6 y 18 meses. En otras ocasiones, sobre todo con genotipos del VPH-AR, la infección puede persistir durante años y las lesiones precursoras progresar hasta desarrollar CCA¹⁹.

En cuanto a la clasificación citológica anal se emplea la de Bethesda²⁰, que las clasifica en: normal o sin cambios celulares; células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS); células escamosas atípicas de significado incierto sin poder descartar el alto grado (ASC-H); lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL); lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL); y células compatibles con carcinoma escamoso, o en raras ocasiones, adenocarcinoma. En cuanto a los resultados de las biopsias de la mucosa anal se clasifican según la terminología del “LAST Project”²¹ en: normal; de bajo grado (LSIL), lo que antes era la neoplasia intraepitelial anal de grado I o leve (AIN1); de alto grado (HSIL), lo que antes era de grado II o moderado (AIN2), y grado III o grave y carcinoma in situ (AIN3); y finalmente, CCA.

5.3. CRIBADO DE CÁNCER DE ANAL

El objetivo del cribado del CCA, es la detección y tratamiento precoz de las lesiones de alto grado (HSIL). Por el momento, no existen estudios comparativos que hayan demostrado evidencia de la prevención de esta neoplasia con tratamiento precoz, por lo que las recomendaciones están basadas en la similitud relativa con el despistaje del cáncer cervical y en la experiencia de diferentes grupos de investigación/clínicos. Sin embargo, en algunas series se ha comprobado la escasa progresión a cáncer en aquellos tratados previamente de HSIL²², y recientemente, en un ensayo clínico (EC), mayor tasa de aclaramiento de HSIL en pacientes tratados (62%) que en aquellos en los que sólo se hacía seguimiento, con tasas de regresión espontánea de HSIL de hasta el 30%²³. Por este motivo, está en marcha un EC aleatorizado (ANCHOR) de la fundación National Cancer Institute (NCI) llevado a cabo en hombres y mujeres con infección por el VIH, en el que se compara el tratamiento (ablativo o tópico) del HSIL vs la vigilancia, como métodos de prevención del CCA²⁴.

Para el cribado de CCA se utiliza un modelo modificado del carcinoma de cérvix, en tres pasos: visualización del área perianal con toma de citología del canal anal a ciegas y tacto ano-rectal; anoscopia de alta resolución (AAR) en los casos con displasia en la citología, para localizar lesiones y tomar biopsia/s; y tratamiento local vs seguimiento de las lesiones HSIL demostradas en la/s biopsia/s.

5.3.1. INSPECCIÓN, TACTO ANO-RECTAL Y TOMA DE CITOLOGÍA

El tacto ano-rectal y la visualización directa del área perianal con luz suficiente, junto a una anamnesis deberían de estar incluidos en el seguimiento de todos los pacientes con factores de riesgo de CCA. Ambas medidas ayudan al diagnóstico del CCA y deberían realizarse, al menos una vez al año, independientemente de que se disponga o no de un programa de cribado de displasia anal.

La citología es la técnica recomendada para el despistaje de lesiones displásicas de mucosa anal de alto grado. Es técnicamente fácil de realizar, con escasas molestias o complicaciones. Al contrario que la citología de cérvix, la anal se realiza de forma ciega, sin necesidad de anoscopio, colocando a la persona en decúbito lateral izquierdo, precediendo al tacto ano-rectal, y sin usar lubricante. La citología en medio líquido es la técnica que se está empleando en la actualidad, cuyas ventajas frente a la de Papanicolau son básicamente, reducir la contaminación fecal bacteriana y evitar resultados artefactados por su secado con el aire, además de permitir la detección del VPH²⁵. En diferentes series de pacientes HSH, más del 60% de las citologías eran anormales, pero dada la baja rentabilidad que presentaban para el diagnóstico de HSIL (AIN 2/3), se empezaron a estudiar otros marcadores como la PCR del VPH; de forma que, determinados autores proponen asociarla a la citología anal en pacientes con citología de significado incierto o ASCUS²⁶, en HSH sin infección por el VIH²⁷, y pacientes infectados por el VIH, principalmente mujeres²⁸⁻³⁰ y HSH³¹. No obstante, la limitación de añadir la PCR del VPH-AR al despistaje se basa en que por el momento no hay ningún estudio de coste-efectividad sobre esta materia. Otros marcadores biológicos subrogados en displasia anal, como la detección por técnica dual P16 y de Ki-68 sobre las muestras, podrían mejorar la selección de candidatos a AAR³².

Se recomienda el despistaje de HSIL mediante citología anal en pacientes VIH positivos HSH, pudiendo añadir la PCR del VPH-AR en ciertos grupos como en las mujeres seropositivas con diagnóstico previo de patología de tracto genital por VPH. Existe controversia del coste-beneficio en otros grupos como los heterosexuales VIH con patología asociada al papiloma virus. En caso de no realizar el despistaje de HSIL se debe realizar el de CCA mediante anamnesis, inspección y tacto ano-rectal.

5.3.2. ANOSCOPIA DE ALTA RESOLUCIÓN Y TOMA DE BIOPSIAS

La AAR se emplea para localizar y confirmar áreas sospechosas de HSIL³³. Consiste en visualizar con un colposcopio (al que llamaremos AAR), la zona de transición entre el epitelio escamoso-anal y columno-rectal, toda la extensión del canal hasta el margen y la región perianal. Durante la exploración podremos utilizar la tinción de ácido acético al 3-5% y lugol. De esta manera se podrán localizar áreas sospechosas de displasia que se deben biopsiar para confirmar el diagnóstico. Describiremos las lesiones según el color, captación de acético, superficie, margen o contorno, vascularización y captación de lugol. También describiremos la localización y extensión dividiendo el canal en octantes. Las biopsias se tomarán con pinzas tipo *baby-forceps* y el pequeño sangrado se cauterizará con solución de Monsel (sulfato ferroso) o barras de nitrato de plata, aunque suele ser un sangrado autolimitado.

La AAR es una técnica que requiere de experiencia y se necesitan medios técnicos, de personal, espacio y tiempos adecuados. Se recomienda dos personas (explorador y asistente) y unos 20-30 minutos por procedimiento. Su curva de aprendizaje es lenta, siendo recomendable participar en programas de formación y entrenamiento con expertos³⁴. Las complicaciones suelen ser generalmente leves, aunque en ocasiones moderadas cuando se realizan biopsias y/o tratamientos. El dolor y sangrado leve en la semana posterior, son las más frecuentes³⁵. El síncope o sangrado importante durante la exploración son excepcionales.

Recomendamos realizar AAR y toma de biopsia/s en caso de citología anormal (ASCUS, ASC-H, LSIL o HSIL). La demora desde el resultado citológico a la realización de la AAR no debería superar los 6 meses.

5.4. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LESIONES DE ALTO GRADO/HSIL

Ante el diagnóstico de lesión anal de alto grado, por el momento, se debe valorar el tratamiento y seguimiento de la lesión que evite la progresión a carcinoma. El CCA, como tumor epidermoide, tiene un tratamiento basado en la radioterapia, asociado en ocasiones a cirugía o quimioterapia adyuvante, pero no es el objeto de estas recomendaciones. De forma general, cualquiera de los tratamientos aplicados a las lesiones HSIL comparten 3 características: tener eficacia moderada, efectos secundarios frecuentes, pero a menudo leves y necesitar re-tratamientos, por una tasa elevada de recidivas. Podemos diferenciar entre aquellos aplicados por el médico en la consulta, o el propio paciente. Una vez tratada la lesión de alto grado, debe repetirse la AAR entre 3-6 meses para valorar recurrencias y necesidad de re-tratamiento, en caso de lesión de bajo grado o normalidad repetirla en un año.

5.4.1. TRATAMIENTOS ABLATIVOS

Coagulación mediante infrarrojos (fotocoagulación)

Se realiza en la misma sala que la AAR, de forma ambulatoria. Consiste en la ablación de la mucosa displásica mediante calor. Es la técnica más ampliamente utilizada, estando indicada para el tratamiento de condilomas de canal anal y áreas de HSIL previamente localizadas, ya sean únicas o multifocales. En la misma posición que para la AAR, y aplicando previamente anestesia local, se coloca el ansocopio y se localizan las áreas y bordes a tratar. Se anestesia con lidocaína al 1%, usando agujas finas, para posteriormente situar el fotocoagulómetro sobre la zona, y con pulsos de un segundo, coagular unos 1,5 mm de profundidad de la mucosa. El principal efecto adverso es el dolor local y sangrado posterior, que puede durar hasta 2 semanas³⁶. Debe evitarse el sexo anal receptivo durante unos siete días. En un estudio de cohortes retrospectivo de HSH, con y sin infección por el VIH, se comprobó que la tasa de recurrencias era 1,9 veces mayor en seropositivos con porcentaje de pacientes libres de enfermedad menor (82 vs 90%)³⁷. En un EC publicado recientemente en el que se comparaba la fotocoagulación vs observación de las lesiones HSIL, se encontró mayor tasa de aclaramiento completo en la rama de tratamiento (62 vs 30%), lo que ocurría de forma más frecuente en aquellos con una sola lesión HSIL²³.

Electrocauterización

Es una técnica ambulatoria que se emplea en HSIL extensa y multifocal, aunque también en lesiones únicas. En un estudio en el que se analizaba en 230 pacientes HSH seguidos durante año y medio, encontraron que el 83% sin infección VIH estaban libres de enfermedad al finalizar el seguimiento frente al 69% de los HSH con infección por el VIH; ningún paciente desarrolló estenosis o incontinencia³⁸. En otro se comparaban la electrocauterización, tratamiento tópico con 5-Fluoracilo (5-FU), e Imiquimod, y encontraron menor tasa de efectos adversos y mejor respuesta con la electrocauterización que con sus comparadores³⁹. En cuanto a la recurrencia excede el 50%, siendo este uno de los grandes inconvenientes. Se asocia a la infección VIH y a un número mayor de lesiones HSIL⁴⁰. Otros inconvenientes son el dolor, sangrado y la formación de humo que puede aerosolizar el VPH³⁹.

Otras técnicas ablativas

La fulguración con láser de CO₂, o de argón es una técnica ambulatoria indicada en pacientes con HSIL y alto riesgo quirúrgico, con peores resultados que las técnicas comentadas previamente en cuanto a tasa de curación, fundamentalmente en pacientes con lesiones extensas y VIH positivos. Es más cara que la coagulación por infrarrojos, y tampoco existen estudios comparativos. Produce humo, y puede aerosolizar el VPH⁴¹.

Exéresis quirúrgica

El tratamiento sólo quirúrgico de las HSIL es controvertido debido a sus frecuentes recidivas, eficacia incompleta y complicaciones asociadas a la escisión, por lo que la mayoría de autores no lo consideran un tratamiento adecuado en lesiones muy extensas o multifocales³⁶; incluso algunos han sugerido no tratar dichas lesiones y realizar seguimiento estrecho para detectar la progresión a carcinoma⁴². En cuanto a la combinación de exéresis quirúrgica y empleo de infrarrojos en pacientes con lesiones extensas de HSIL, se han obtenido buenos resultados con una tasa de curación del 78%, y de progresión a carcinoma del 1,2%⁴³. En general, la cirugía no debe ser una opción en el tratamiento del HSIL y debe reservarse para la toma de muestras extensas/profundas en caso de sospecha de cáncer.

5.4.2. TRATAMIENTOS MÉDICOS

Por regla general, el empleo de medicamentos tópicos se limita a lesiones extensas, cuya finalidad es la de resolver, retrasar, disminuir o evitar la progresión de las mismas. Otras veces se emplean como paso previo al uso de técnicas ablativas. Algunos pueden ser aplicados por el enfermo y otros deben serlo por el médico. No presentan riesgo para la aparición de estenosis o incontinencia anal, pero tienen el inconveniente de ser caros, necesitar cursos prolongados, y producir fenómenos inflamatorios limitantes³⁶.

El 5-FU, es un antimetabolito que interfiere la síntesis de DNA y RNA. No está aprobado para el tratamiento de HSIL ni patología genital³⁶. Produce quemaduras importantes, por lo que su aplicación tiene que ser supervisada en caso de lesiones externas (condilomas), o autoadministrado en caso de lesiones internas. Por otra parte, tiene poca efectividad, alta tasa de recurrencias, muchos efectos adversos, aunque pocos abandonos⁴⁴.

El Imiquimod es un fármaco que se emplea con gran frecuencia, de aplicación tópica, actividad antiviral y antitumoral, y efecto inmunomodulador por incremento en la actividad de los receptores *Toll-like*⁴⁵. Se lo aplica el propio paciente, tres días en semana a días alternos, al acostarse, mediante un dedil o una jeringuilla de insulina, durante 12 a 16 semanas. Puede emplearse como tratamiento de elección en HSIL multifocal o extensa, o como adyuvante de otras técnicas^{41,42}. Hay pequeños estudios que demuestran su eficacia en el tratamiento de HSIL, con tasas de curación superiores al 60%⁴⁶.

Menos experiencia existe con el ácido tricloroacético y el bicloroacético. También, es un tratamiento tópico que ejerce un efecto directo citotóxico mediante coagulación química de proteínas y está indicado en los condilomas acuminados. Ha demostrado eficacia en el tratamiento del HSIL, con mejor tolerancia que la electrocoagulación, pero con mayor tasa de recurrencia^{47,48}.

El cidofovir ha demostrado eficacia en el condiloma anogenital⁴⁹. Su aplicación en HSIL asociadas al VPH perianal⁵⁰ e intranal⁵¹ ha sido recientemente estudiado con resultados similares a los de otros tratamientos tópicos⁵⁰, con una tasa de remisión completa de HSIL del 62,5%, y con frecuentes efectos adversos aunque sin abandonos⁵¹.

5.5. MEDIDAS DE PREVENCIÓN

5.5.1. MÉTODOS DE BARRERA

El empleo del condón en hombres puede reducir la adquisición de infección por VPH y regresión de las lesiones genitales como los condilomas; esta protección no es total debido a que el preservativo deja zonas sin proteger como el escroto o la base del pene, pero es una medida coste-efectiva, protege frente a todos los genotipos del VPH y frente a otras ITS⁵². En mujeres el uso del condón reduce el riesgo de transmisión del VPH en torno al 70%, puesto que el preservativo deja desprotegida piel del área genital, y la infección puede transmitirse con cualquier parte del cuerpo que no esté protegida por este⁵³.

5.5.2. VACUNA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Otra de las medidas a tener en cuenta a la hora de la prevención de HSIL y CCA incluye la administración de la vacuna del VPH. A principios de febrero de 2011 se publicaron los resultados de un EC de la vacuna tetravalente del VPH (VPH-q) que comparaba en HSH y heterosexuales seronegativos, su efectividad en la aparición de condilomas y de neoplasia escamocelular en ano; encontrándose mayor efectividad en el grupo de heterosexuales (92% vs 72%)⁵⁴. En mujeres seronegativas, la vacuna bivalente ha demostrado también su efectividad tanto en la aparición de lesiones displásicas anales como cervicales, con excelentes resultados en eficacia⁵⁵.

En pacientes VIH se han publicado cinco EC de vacuna del VPH, uno en niños⁵⁶, y cuatro en adultos⁵⁷⁻⁶⁰, con resultados similares en cuanto a seguridad y una seroconversión que oscilaba entre el 76 y 100%. El ensayo ACTG 5298⁵⁸ compuesto por hombres y mujeres infectadas por el VIH se interrumpió porque la prevalencia de infección persistente que encontraron fue muy baja en ambos grupos y por tanto no se pudo demostrar eficacia de la vacuna. El ensayo *AIDS Clinical Trials Group A5240* detectó en mujeres con infección por el VIH menores títulos de anticuerpos frente al VPH, sobre todo del genotipo 18, a las 72 semanas; los autores sugieren el empleo de la vacuna nonavalente en lugar de la tetravalente, por la alta tasa de genotipos del VPH oncogénicos que no contempla su predecesora⁶⁰. Por otra parte, también se ha publicado un modelo matemático sobre el papel de la vacuna tetravalente del VPH en pacientes infectados por el VIH HSH ≥ 26 años, como coadyuvante tras el tratamiento de lesiones HSIL en canal anal, que encuentra una reducción del 63% del riesgo de CCA, y la convierten en una estrategia coste/efectiva⁶¹.

En resumen, se recomienda la vacunación de hombres y mujeres de 12 a 26 años, preferiblemente antes del inicio de sus relaciones sexuales. De hecho, desde julio de 2018, la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones ya incluye financiar la vacuna frente a VPH en HSH ≤ 26 años, y en hombres y mujeres ≤ 26 años con infección por VIH, entre otros grupos de riesgo⁶². Se podría contemplar la vacunación en pacientes VIH mayores de 26 años en determinados casos según criterio clínico, aunque no esté financiada.

5.6. IDEAS CLAVE Y RECOMENDACIONES

- El CCA es uno de los TNDS más frecuentes en pacientes VIH, principalmente en HSH y mujeres con patología del tracto genital inferior por VPH.
- La visualización del área perianal, seguida del tacto ano-rectal, junto con la anamnesis de síntomas, se debe de realizar para el diagnóstico de CCA, en caso de no disponer de otros métodos de despistaje **(A-III)**.
- La citología, seguido de AAR si la citología es anormal, representa en la actualidad el método de despistaje de lesiones HSIL **(B-II)**.
- Se recomienda realizar una citología anal anual a pacientes VIH HSH, mujeres con displasia de tracto genital inferior por VPH, y se podría valorar en heterosexuales VIH con condilomas genitales **(B-III)**.
- La AAR y toma de biopsia, está indicada en los casos de citologías patológicas: ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL, CCA **(B-III)**.
- Para el tratamiento de HSIL se recomienda el empleo de tratamientos ablativos o tópicos que se puede auto-administrar el paciente **(B-III)**.
- Los métodos más rentables para prevenir la infección por VPH y la aparición de cáncer serían la combinación de medidas higiénicas, uso del condón **(A-III)** y vacunación del VPH, preferiblemente antes del inicio de las relaciones sexuales y si no hasta ≤ 26 años **(A-I)**.

5.7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kutlubay Z, Engin B, Zara T, Tüzün Y. Anogenital malignancies and premalignancies: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013; 31: 362-373.
2. Grulich AE, Van Leeuwen MT, Falser MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007; 370: 59-67.
3. Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, Duvivier C, Bonmarchand M, Abramowitz L et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2008; 22:1203-11.
4. D'Souza G, Wiley DJ, Li X, Chmiel JS, Margolick JB, Cranston RD Jacobson LP. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 48: 491-9.
5. Diamond C, Taylor TH, Aboumradi T, Bringman D, Anton-Culver H. Increased incidence of squamous cell anal cancer among men with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis.* 2005; 32: 314-20.
6. Wang CJ, Palefsky JM. HPV-Associated anal cancer in the HIV/AIDS patient. *Cancer Treat Res.* 2019;177: 183-209.
7. Franceschi S, Lise M, Clifford GM, Rickenbach M, Levi F, Maspoli M et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer.* 2010; 103: 416-22.
8. Hidalgo-Tenorio C, Rivero-Rodriguez M, Gil-Anguita C, Lopez De Hierro M, Palma P, Ramírez-Taboada J, et al. Antiretroviral therapy as a factor protective against anal dysplasia in HIV-infected males who have sex with males. *PLoS One.* 2014; 9: e92376.
9. Chiao EY, Hartman CM, El-Serag HB, Giordano TP. The impact of HIV viral control on the incidence of HIV-associated anal cancer. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 63: 631–638.
10. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America *Clin Infect Dis.* 2012; 54:1026-34.
11. de Pokomandy A, Kaufman E, de Castro C, Mayrand MH, Burchell AN, Klein M, et al. The EVVA Cohort Study: Anal and cervical type-specific human papillomavirus prevalence, persistence, and cytologic findings in women living with HIV. *J Infect Dis.* 2017; 216: 447-456.
12. Salati SA, Al Kadi A. Anal cancer - a review. *Int J Health Sci.* 2012; 6: 206-30.
13. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study group. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87:796.
14. Garbuglia AR, Piselli P, Lapa D, Sias C, Del Nonno F, Baiocchi A et al. Frequency and multiplicity of human papillomavirus infection in HIV-1 positive women in Italy. *J Clin Virol.* 2012; 54: 141-6.
15. Nagata N, Watanabe K, Nishijima T, Tadokoro K, Watanabe K, Shimbo T, et al. Prevalence of anal human papillomavirus infection and risk factors among HIV-positive patients in Tokyo, Japan. *PLoS One.* 2015; 10: e0137434.
16. Geskus RB, González C, Torres M, Del Romero J, Viciano P, Masiá M, et al; CoRIS-HPV Study Group. Incidence and clearance of anal high-risk human papilloma virus in HIV-positive men who have sex with men: estimates and risk factors. *AIDS.* 2016; 30: 37-44.

17. De Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Trottier H, Vézina S, Coté P et al. HAART and progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men and are infected with HIV. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: 1174-81.
18. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, ShahKV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348: 518-27.
19. Roberts JR, SiekasLI, Kaz AM, Anal intraepithelial neoplasia: A review of diagnosis and management. *World J Gastrointest Oncol*. 2017; 9: 50-61.
20. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002; 287: 2114-9.
21. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis*. 2012; 16: 205-42.
22. Nathan M, Singh N. Performance of anal cytology in a clinical setting when measured against histology and high-resolution anoscopy findings. *AIDS*. 2010; 24: 373-379.
23. Golstone SE, Lensing SY, Stier EA, Darrag T, Lee JY, Van Zante A, et al. A randomized clinical trial of infrared coagulation ablation versus active monitoring of intra-anal high-grade dysplasia in adults with human immunodeficiency virus infection: An AIDS Malignancy Consortium Trial. *Clin Infect Dis*. 2018. doi: 10.1093/cid/ciy615.
24. Topical or ablative treatment in preventing anal cancer in patients with HIV and anal high-grade squamous intraepithelial lesions (ANCHOR). ANCHOR Study: Anal cancer/HSIL outcomes research Study. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02135419*. En: <https://clinicaltrials.gov/>
25. Phanuphak N, Teeratakulpisarn N, Lim C, Changnam T, Kerr S, Deesua A, et al. Comparable performance of conventional and liquid-based cytology in diagnosing anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected and -uninfected Thai men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 63: 464-71.
26. Goldstone SE, Enyinna ChS, Davis TW. Detection of oncogenic human papillomavirus and other predictors of anal high-grade dysplasia in men who have sex with men with abnormal cytology. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52: 31-39.
27. Berry JM, Palefsky JM, Jay N, Cheng SC, Darragh TM, Chin-Hong PV. Performance characteristics of anal cytology and human papillomavirus testing in patients with high resolution anoscopy-guided biopsy of high grade anal intraepithelial neoplasia. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52: 239-247.
28. Heard I, Etienney I, Potard V, Poizot-Martin I, Moore C, Lesage AC, et al. High Prevalence of Anal Human Papillomavirus-Associated Cancer Precursors in a Contemporary Cohort of Asymptomatic HIV-Infected Women. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: 1559-68.
29. Hidalgo Tenorio C, De Jesus SE, Esquivias J, Pasquau J. High prevalence and incidence of HPV-related anal cancer precursor lesions in HIV-positive women in the late HAART era. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36: 555-562.
30. Clarke MA, Wentzensen N. Strategies for screening and early detection of anal cancers: A narrative and systematic review and meta-analysis of cytology, HPV testing, and other biomarkers. *Cancer Cytopathol*. 2018 May 24.
31. Viciano P, Milanés-Guisado Y, Fontillón M, Castaño AD, Sotomayor C, Espinosa N, et al. High-risk human papilloma virus testing improves diagnostic performance to predict moderate-to-high grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men who have sex with men in low-to-absent cytological abnormalities. *Clin Infect Dis*. 2019 (en prensa).

32. Bala R, Pinsky BA, Beck AH, Kong CS, Welton ML, Longacre TA. P16 is superior to ProEx C in identifying high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) of the anal canal. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37: 659-68.
33. Iribarren-Díaz M, Ocampo-Hermida A, González-Carreró Fojón J, Alonso-Parada M, Rodríguez-Girondo M. Consideraciones prácticas de la anoscopia de alta resolución en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32 :676-680.
34. Neukam K, Milanés Guisado Y, Fontillón M, Merino L, Sotomayor C, Espinosa N, et al. High-resolution anoscopy in HIV-infected men: Assessment of the learning curve and factors that improve the performance. *Papillomavirus Res*. 2019; 7:62-66.
35. Palefsky JM. Practising high-resolution anoscopy. *Sexual health* 2012; 9:580-586.
36. Weis SE. Current treatment options for management of anal intraepithelial neoplasia. *Onco Targets and Ther*. 2013; 6: 651-665.
37. Goldstone RN, Goldstone AB, Russ J, Goldstone SE. Long-term follow-up of infrared coagulator ablation of anal high-grade dysplasia in men who have sex with men. *Dis Colon Rectum*. 2011; 54: 1284-92.
38. Marks DK, Goldstone SE. Electrocautery ablation of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. *J. Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 59: 259-265.
39. Richel O, de Vries HJ, Van Noesel CJ, Dijkgraaf MG, Prins JM. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 346-53.
40. Goldstone SE, Johnstone AA, Moshier EL. Long-term outcome of ablation of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: recurrence and incidence of cancer. *Dis. Colon Rectum*. 2014; 57: 316-323.
41. Nathan M, Hickey N, Mayuranathan L, Vowler SL, Singh N. Treatment of anal human papillomavirus-associated disease: a long term outcome study. *Int J STD AIDS*. 2008; 19: 445-9.
42. Devaraj B, Cosman BC. Expectant management of anal squamous dysplasia in patients with HIV. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49: 36-40.
43. Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51: 829-837.
44. Richel O, Wieland U, de Vries HJ, Brockmeyer NH, Van Noesel C, Potthoff A, et al. Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men. *Br. J. Dermatol*. 2010; 163: 1301-7.
45. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2009; 145: 1431-1438.
46. Fox PA, Nathan M, Francis N, Singh N, Weir J, Dixon G et al. A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod. *AIDS*. 2010; 24: 2331-2335.
47. Cranston RD, Baker JR, Liu Y, Wang L, Elishaev E, Ho KS. Topical application of trichloroacetic acid is efficacious for the treatment of internal anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men *Sex Transm Dis*. 2014; 41: 420-6.

48. Burgos J, Martin Castillo M, Landolfi S, Dinares MC, Villar J, Navarro J et al. Brief report: Effectiveness of trichloroacetic acid vs. electrocautery ablation for the treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesion in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Syndr*. 2018; 79: 612-616.
49. Snoeck R, Bossens M, Parent D, Delaere B, Degreef H, Van Ranst M et al. Phase II double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 597-602.
50. Stier EA, Goldstone SE, Einstein MH, Jay N, Berry JM, Wilkin T et al. Safety and efficacy of topical cidofovir to treat high-grade perianal and vulvar intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. *AIDS*. 2013; 27: 545-551.
51. Sendagorta E, Bernardino JI, Álvarez-Gallego M, Feito M, Feito R, Beato MJ et al. Topical cidofovir to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected patients: a pilot clinical trial. *AIDS*. 2016; 30:75-82.
52. Pierce Campbell CM, Lin HY, Fulp W, Papenfuss MR, Salmerón JJ, Quiterio MM et al. Consistent Condom Use Reduces the Genital Human Papillomavirus Burden Among High -Risk Men: The HPV Infection in Men Study. *J Infect Dis*. 2013; 208: 373-84.
53. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Xi LF, Lee SK, O'Reilly SF et al. Prevalence and risk factors for oncogenic human papilloma virus infections in high-risk mid-adult women. *Sex Transm Dis*. 2012; 39: 848-56.
54. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011; 364: 401-11.
55. Kreimer AR, González P, Katki HA, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 862-870.
56. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, Fenton T, Meyer WA 3rd, Read JS. et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55: 197-204.
57. 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.
58. Cranston RD, Cespedes MS, Paczuski P, Yang M, Coombs RW, Dragavon J, et al. High Baseline Anal Human Papillomavirus and Abnormal Anal Cytology in a Phase 3 Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals Older Than 26 Years: ACTG 5298. *Sex Transm Dis*. 2018; 45: 266-271.
59. Hidalgo-Tenorio C, Ramírez-Taboada J, Gil-Anguita C, Esquivias J, Omar-Mohamed-Balgahata M, SamPedro A, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (qHPV) vaccine in HIV-positive Spanish men who have sex with men (MSM). *AIDS Res Ther*. 2017; 14: 34.
60. Cespedes MS, Kang M, Kojic EM, Umbleja T, Godfrey C, Webster-Cyriaque JY, et al. Anogenital human papillomavirus virus DNA and sustained response to the quadrivalent HPV vaccine in women living with HIV-1. *Papillomavirus Res*. 2018; 6:15-21.
61. Deshmukh AA, Chhatwal J, Chiao EY, Nyitray AG, Das P, Cantor SB. Long-term outcomes of adding HPV vaccine to the anal intraepithelial neoplasia treatment regimen in HIV-positive men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2015; 61:1527-35.
62. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones Julio 2018. https://www.msccs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/Resumen_ejecutivo.pdf.

6. TUMORES MENOS FRECUENTES

Los TNDS, ya descritos en apartados anteriores de este documento, son los que con más frecuencia se diagnostican en los pacientes con infección por el VIH. Además, desde los inicios de la epidemia se han diagnosticado, aunque de forma menos frecuente, otras neoplasias que tampoco son indicativas de inmunodeficiencia y que no siempre tienen origen viral. Algunos autores se refieren a ellas como neoplasias incidentales.

Algunos de estos tumores son más frecuentes en determinadas localizaciones geográficas, como el carcinoma de células escamosas de la conjuntiva en África o el adenocarcinoma gástrico en Japón y otros guardan más relación con el virus del papiloma (VPH) y el tabaco como los carcinomas de cabeza y cuello. La lista de neoplasias puede ser infinita y exceder con creces las pretensiones eminentemente prácticas de este documento. Por este motivo, a continuación se hará referencia sólo a los tumores que se han considerado más importantes, dentro de los menos frecuentes (mama, próstata, colon, vulva y vagina) y se expondrán sus características en la población con infección por el VIH comparadas con la población general así como las medidas de despistaje que deben llevarse a cabo para prevenir su desarrollo.

La utilización del tratamiento antirretroviral (TAR) junto al tratamiento específico de cada tumor se asocia a un mejor pronóstico que va a depender del tipo de tumor, su estadio y comorbilidades asociadas^{1,2}.

En todos los tumores descritos a continuación el tratamiento será el mismo que en la población general por lo que la actitud a seguir será la derivación inmediata al especialista correspondiente.

6.1. CARCINOMA DE MAMA

El carcinoma de mama es, en la actualidad, la neoplasia más frecuente en mujeres (23% del total de los nuevos cánceres), tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Es también la causa más común de mortalidad relacionada con el cáncer entre las mujeres, representando el 15% del total de las muertes por cáncer. El número de casos y las tasas de incidencia aumentan lentamente, probablemente debido al envejecimiento de la población y a un diagnóstico cada vez más precoz. Sin embargo, al contrario de lo que sucede con otros TNDS, esta situación epidemiológica y la mayor supervivencia de las mujeres con infección por el VIH, no conduce a un aumento en los casos diagnosticados de esta neoplasia. En varias series que estudian los TNDS^{3,4} y en el meta-análisis de Shiels et al⁵ se observa que el cáncer de mama tiene una frecuencia menor de la esperada. 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. Dos estudios de casos-controles^{6,7} han encontrado que esta baja incidencia podría estar 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.

Desde el punto de vista clínico y evolutivo los resultados de los estudios, todos ellos observacionales, muchos retrospectivos, son contradictorios; los más antiguos señalaban mayor incidencia de tumores en estadios más avanzados y mayor mortalidad; datos más recientes no confirman esta tendencia. En el estudio realizado en Sudáfrica y publicado por Cubasch et al⁸ se compara de forma prospectiva la evolución de 151 mujeres con infección por el VIH y cáncer de mama con 614 sin esta infección. Aunque los resultados pueden estar sesgados por la localización geográfica y la raza de las pacientes es importante señalar que las pacientes con infección por el VIH fueron más jóvenes que las que eran VIH negativas ($p < 0,001$) y que la infección no influyó en el estadio del tumor ni en la supervivencia. El recuento medio de linfocitos CD4+ fue de 316 células por mm³ y la influencia del TAR no se pudo definir porque sólo el 16% de las enfermas estaban en tratamiento.

En Estados Unidos, Coghill et al⁹ recogen los datos de una gran cohorte colaborativa en cáncer y VIH entre 1996 y 2012, que incluye 3.1 millones de pacientes VIH/año de seguimiento, y compara la incidencia de varios tipos de cáncer entre población infectada, o no, por el VIH; entre las mujeres con infección por el VIH se encontró casi un 40% menos de probabilidad de ser diagnosticadas de cáncer de mama invasivo (SIR 0.63, 95% IC=0.49 a 0.61), tanto en población con receptor estrogénico (ER)-positivo como con ER-negativo. Se observó también un riesgo más bajo para carcinoma in situ (SIR =0.59, 95% CI=0.5 a 0.68) y para tumores con invasión local (SIR= 0.58) o regional (SIR= 0.61). Sin embargo, no se observó diferencia en la enfermedad metastásica a distancia (SIR= 0.94, 95% CI = 0.73 a 1.20). Recientemente, Sadigh et al¹⁰ han comunicado los datos de seguimiento de 430 mujeres con cáncer de mama de las que 135 eran portadoras de VIH, encontrando que estas últimas eran más jóvenes y su mortalidad significativamente mayor.

La detección precoz se basa, al igual que en la población general, en la autoexploración mamaria y, fundamentalmente, en la realización de mamografía; ocasionalmente se utilizan ecografía o resonancia magnética. La periodicidad del cribado, varía según las guías consultadas en las edades más tempranas, pero todas coinciden en que debe realizarse cada 2 años entre los 50 y 74 años, salvo la American Cancer Society (ACS) que preconiza realizarlo anualmente de los 50 a 54 años y en menores de 50 años (45-49 años) individualizan el cribado a anual/bianual.

En España se llevan a cabo programas de detección de cáncer de mama dirigidos a las mujeres de mayor riesgo, cuya edad está comprendida entre los 50 y los 65 años, mediante la realización de mamografías cada 1-2 años.

Un meta-análisis de supervivencia de estudios controlados y aleatorizados, realizados en USA, Dinamarca, Reino Unido y Suecia sugieren que el cribado para el cáncer de mama, así como el de colon, se debe realizar en pacientes cuya expectativa de vida es mayor de 10 años¹¹.

6.1.1. IDEAS CLAVE Y RECOMENDACIONES

- Las recomendaciones para el despistaje del cáncer de mama deben ser las mismas que las que se aplican a la población general **(A-II)**.
- El diagnóstico precoz se basa, al igual que en el caso de la población general, en la realización de mamografías cada 1-2 años a las mujeres de mayor riesgo, cuya edad está comprendida entre los 50 y los 70 años **(A-I)**.
- El TAR debe iniciarse de forma precoz si la paciente no lo tomara previamente; si lo estuviera tomando se adecuará para evitar interacciones si se necesitase quimioterapia **(A-II)**.
- El tratamiento del tumor debe ser el mismo que el empleado en la población general **(A-II)**.

6.2. CARCINOMA DE PRÓSTATA

El carcinoma de próstata es, en España, el primer tumor en frecuencia entre los hombres. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 60 y los 80 años, con un máximo entre los 70 y los 75, aunque hay un número significativo a partir de los 50. En los últimos años coincidiendo con el aumento en la determinación del antígeno prostático específico (PSA), su frecuencia se ha incrementado. Por este motivo, se esperaría que sucediera lo mismo en la población de pacientes infectados por el VIH tras la mayor supervivencia conseguida con el TAR.

Sin embargo, trabajos recientes^{9,12} confirman los hallazgos previos de menor tasa de incidencia de carcinoma de próstata entre pacientes con infección por el VIH. En el estudio de Coghill et al⁹ se encontró que su incidencia fue un 52% menos frecuente que en la población general (SIR 0.48, 95% CI: 0.46 a 0.51); así mismo, en este estudio se muestra que los pacientes con diagnóstico previo de sida o severa inmunodepresión tienen un menor riesgo de carcinoma de próstata que pacientes con mejor inmunidad. Estudios más antiguos asociaban menor riesgo de carcinoma de próstata con tener un recuento de linfocitos CD4+ menor de 50 cels/mm³. Estos hallazgos coinciden con los de poblaciones inmunodeprimidas por trasplantes en las que también se ha observado menor tasa de carcinomas de mama y próstata.

La infección por VIH, en pacientes correctamente tratados con antirretrovirales, no tiene un efecto significativo sobre la incidencia del cáncer de próstata, ni parece influir en los niveles de PSA, en la presentación clínica, ni en el grado o estadio del tumor.

Un aspecto controvertido es la determinación sistemática de PSA a todos los hombres a partir de los 40-50 años ya que en ocasiones puede conducir al sobre-diagnóstico de tumores que nunca darían manifestaciones clínicas. En dos estudios aleatorizados diseñados específicamente para evaluar la eficacia y el impacto del PSA en la mortalidad por cáncer de próstata, el PLCO¹³ y el ERSPC¹⁴, tras 15 y 11 años de seguimiento respectivamente, se observó que, si bien si hubo un mayor número de diagnósticos de cáncer de próstata en el grupo de hombres en los que se realizó despistaje, no existieron diferencias significativas en la mortalidad o calidad de vida, entre ambos grupos. Tras estos datos, las recomendaciones difieren según los diferentes países y sociedades científicas, pero básicamente se aconseja informar a los pacientes a partir de los 50 años (40 si tienen antecedentes familiares, son de raza negra o son portadores de la mutación BRCA1) de la posibilidad de realizarse un tacto rectal y un PSA.

Actualmente existen pocos datos para hacer recomendaciones acerca del nivel de corte del PSA, por lo que se deben aplicar los mismos criterios que en hombres sin infección por el VIH.

En lo referente al tratamiento, se recomiendan las mismas opciones que las empleadas en la población general con utilización de TAR de forma simultánea intentando mantener siempre un buen control de la viremia del VIH.

6.2.1. IDEAS CLAVE Y RECOMENDACIONES

- La detección precoz del carcinoma de próstata realizado por la medida del PSA debe seguir las mismas recomendaciones que en población general, es decir, a los hombres a partir de los 50 años, o los 40 si alto riesgo, reconociendo sus limitaciones en cuanto a supervivencia y calidad de vida **(B-II)**.
- La utilización conjunta de TAR y del tratamiento específico de la neoplasia ha hecho que el pronóstico de los pacientes con infección por el VIH y cáncer de próstata, sea similar al de la población no infectada.
- Las recomendaciones terapéuticas son las mismas que las empleadas en la población general **(A- II)**.

6.3. CÁNCER DE COLON

El cáncer de colon es el tercero en frecuencia en los hombres, detrás del cáncer de próstata y el de pulmón, y el segundo en las mujeres, detrás del carcinoma de mama. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 65 y los 75 años, con un máximo a los 70 años. Los casos que aparecen a edades tempranas suelen tener una predisposición genética. El riesgo relativo en la población con infección por VIH no está claramente establecido y los resultados, en las diversas series, son contradictorios, tanto en lo referente a la incidencia como a la edad de presentación.

Aunque en algunas series pequeñas, señalaban una menor edad de presentación y mayor agresividad para el cáncer de colon en la población con el VIH, éste hecho no se confirma en estudios recientes; es más, al igual que sucede con el cáncer de próstata y mama, se evidencian frecuencias menores en pacientes con infección por el VIH que en población general. Así, en el estudio de Coguill et al⁹ que incluye más de 700 pacientes con carcinoma de colon, encuentran una tasa de incidencia para el cáncer de colon proximal de un 30% menos en pacientes con el VIH (SIR 0.67, 95% CI 0.59 a 0.75) para el cáncer de colon distal de casi un 50% menos (SIR 0.51, 95%CI 0.43 a 0.59) y un 21% menos de carcinoma rectal (SIR 0.69, 95% CI 0.61 a 0.77). Algunos autores opinan que quizás la menor incidencia de estos tumores se deba a un menor cribado; sin embargo, dado el gran número de pacientes incluidos en este registro sin que se encuentre mayor frecuencia de tumores localmente avanzados hacen esta explicación más improbable.

Las manifestaciones clínicas son las mismas que las observadas en la población general con dolor abdominal y anemia como síntomas predominantes en el caso del colon derecho y alteraciones del hábito intestinal y obstrucción intestinal en el caso del izquierdo.

La realización de técnicas de despistaje ha demostrado disminuir la mortalidad por cáncer de colon en personas de alto riesgo (mayores de 50 años, antecedentes familiares de cáncer colorrectal, portadores de enfermedad inflamatoria intestinal o poliposis colónica familiar). Existen en la actualidad tres modos de cribado: detección de sangre oculta en heces (SOH) anual, sigmoidoscopia cada 5 años con detección de SOH cada 3 años y colonoscopia cada 10 años. Se aconseja continuar realizándolas mientras la expectativa de vida sea superior a 10 años. Las recomendaciones en pacientes con infección por el VIH son similares a las de la población general¹⁵.

6.3.1. IDEAS CLAVE Y RECOMENDACIONES

- Debe realizarse despistaje de cáncer de colon a los pacientes con infección por VIH al igual que en población general, en mayores, de 50 años si el riesgo es moderado o 40 si el riesgo es alto **(A-III)**.
- Se realizará una colonoscopia a los pacientes que presentan una prueba de detección de sangre oculta en heces positiva en el menor plazo posible, siendo recomendable antes de los siguientes 3 meses **(B-II)**.
- El tratamiento del carcinoma colorrectal en pacientes con infección por VIH debe seguir las mismas recomendaciones que en la población general **(A-III)**.
- La utilización conjunta de TAR y del tratamiento específico de la neoplasia, según su estadificación y comorbilidades, ha hecho que el pronóstico de los pacientes con infección por el VIH y cáncer de colon sea similar al de la población no infectada.

6.4. 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 éstas la mayoría son pacientes con infección por VIH. La neoplasia vulvar intraepitelial y la neoplasia vaginal intraepitelial son precursoras del cáncer de vagina y vulva y son más frecuentes en las mujeres con infección por VIH¹⁶. La actitud y el algoritmo diagnóstico son similares a los que se emplean en la neoplasia de cérvix. 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 hacer un diagnóstico precoz¹⁷. Se estima que el 60% de los cánceres vulvares guardan relación con el VPH y de estos el 56% los causan los subtipos 16 y 18. Debido a esto, sería recomendable la administración de la vacuna frente al VPH, para prevenir el desarrollo de carcinoma de vulva y vagina así como el de cérvix y de ano en todas las mujeres independientemente de su edad.

Al igual que en el caso de las lesiones de cérvix, la incidencia y severidad de las lesiones vulvares y vaginales premalignas se correlacionan con la inmunodepresión¹⁸. Por ello, la administración de TAR es, además de la escisión quirúrgica de las lesiones, fundamental para el control de la enfermedad.

6.4.1. IDEAS CLAVE Y RECOMENDACIONES

- En el primer año tras el diagnóstico de la infección por el VIH se recomienda realizar dos citologías cervicales (una cada seis meses) y, si ambas son normales, se repetirá una citología anual, incluyendo inspección del ano, vulva y vagina **(B-III)**.
- En el caso de que se realice la prueba diagnóstica de PCR para VPH, la detección de un subtipo de alto riesgo oncogénico obligaría a realizar citología y determinación de VPH cada 6 meses **(B-III)**.
- En mujeres con infección por el VIH con síntomas o signos vulvares o vaginales persistentes, se debe descartar la infección por VPH, dada la mayor prevalencia de la misma en esta población **(B-III)**.
- Para las mujeres con infección por el VIH sería recomendable la administración de la vacuna frente al VPH para prevenir el desarrollo de carcinoma de cérvix, de ano y de vulva y vagina. La utilización de la vacuna nonavalente proporciona también protección frente a las verrugas ano-genitales **(B-II)**.
- Para las mujeres con infección por VIH con neoplasias vulvar o vaginal intraepitelial se recomienda iniciar tratamiento antirretroviral en caso de que no lo estuvieran recibiendo **(A-III)**.

6.5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coghill AE, Shiels MS, Seneja G, Engels EA. Elevated cancer-specific mortality among HIV-infected patients in the United States. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 2376-2383.
2. Coguill AE, Pfeiffer RM, Shiels S, Engles EA. Excess mortality among HIV-infected individuals with cancer in United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017; 27:1027-1033.
3. 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: 728-736.
4. 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: 642-648.
5. 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: 611-622.
6. 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.
7. Goedert JJ et al. Risk of breast cancer with CXCR4-using HIV defined by V3 loop sequencing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; 68(1):30-35.
8. Cubasch H, Joffe M, Hanisch R, Schuz J, Neugut AI, Karstaedt A et al. Breast cancer characteristics and HIV among 1092 women in Soweto, South Africa. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140: 177-186.
9. Coghill AE, Engels EA, Schymura MJ, Mahale P, Shiels MS. Risk of breast, prostate, and colorectal cancer diagnoses among HIV-infected individuals in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 959-966.
10. Sadigh KS, Hodgeman RM, Tapela N, Nkele I, Bvochora-Nsingo M, Chiyapo et al. HIV is associated with decreased breast cancer survival: a prospective cohort study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). March 4-7, 2019. Seattle. Abstract 16.
11. Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic-Cenzer I, Conell-Price J, O'Brien S, Walter LC. Time lag to benefit after screening for breast and colorectal cancer: meta-analysis of survival data from the United States, Sweden, United Kingdom and Denmark. *BMJ* 2013; 346: e8441.
12. Mahale P, Engels EA, Coghill AE, Kahn AR, Shiels MS. Cancer risk in older people living with human immunodeficiency virus infection in the United States. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 50-57.
13. Pinsky PF, Porork PC, Yu K, Kramer BS, Black A. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer* 2017; 123: 592-599.
14. Heijnsdijk EAM, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V et al. Quality-of-Life Effects of Prostate-Specific Antigen Screening. *N Engl J Med* 2012; 367: 595-605.
15. Mani D, Aboulafla DM. Screening guidelines for non-AIDS defining cancers in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol* 2013; 25: 518-25.
16. Robinson WR. Vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. Section Editor Goff B. Deputy Editor Falk SJ. Last updated Jul 19, 2013. Disponible en www.uptodate.com 2013.
17. Walker J, Mathews C. Preinvasive disease of the vagina and vulva and related disorders. In: Di Saia PJ, Creasman WT, eds. *Clinical gynecology oncology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2007. pp 46-51.
18. Gray HJ. Advances in vulvar and vaginal cancer treatment. *Gynecol Oncol* 2010; 118: 3-5.

7. USO DE TAR Y PROFILAXIS DE INFECCIONES OPORTUNISTAS

7.1. USO DE TAR EN PACIENTES CON TNDS

La disminución global de la mortalidad por sida y el incremento de la edad de las cohortes ha hecho que los TNDS sean actualmente una de las causas principales de fallecimiento¹⁻³ en los pacientes infectados por el VIH. En análisis de grandes cohortes, la CV detectable y un recuento bajo de linfocitos CD4 se han asociado a un mayor riesgo de algunos TNDS^{4,5}. En el estudio SMART se encontró una mayor incidencia de neoplasias en la rama de tratamiento diferido⁶. El estudio ANRS C04⁷ demostró que tener unos linfocitos CD4 <500/mm³ incrementaba el riesgo de cualquier tipo de cáncer, excepto el CCA, que mostraba mayor riesgo cuanto más tiempo el recuento de linfocitos CD4 estuviera por debajo de 200/mm³. Todo ello sugiere que estar en TAR, tener la CV del VIH suprimida y mantener un recuento de linfocitos elevados tiene un efecto protector no solamente sobre el riesgo de TDS sino también de muchos TNDS, principalmente los relacionados con infecciones virales crónicas^{8,9}. Por otra parte, los pacientes con un TNDS sometidos a quimioterapia (QT) o radioterapia (RT) tienen un riesgo de inmunodepresión y de disminución del recuento de los linfocitos CD4¹⁰⁻¹³; Además, el riesgo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), que es mayor en neoplasias con gran componente inflamatorio (como SK o linfomas), rara vez se ha descrito en tumores sólidos^{14,15}. En resumen, en los pacientes con TNDS que no estén en TAR se recomienda como consideración general, iniciar éste tan pronto como sea posible, antes o simultáneo a la QT¹⁶ con una diferencia de al menos 7 días para asegurar la tolerancia al mismo¹⁷.

El TAR óptimo en pacientes con cáncer que van a recibir QT es desconocido por falta de ensayos clínicos. Sin embargo, a la hora de seleccionar los fármacos es muy importante considerar el perfil de toxicidad y las posibles interacciones farmacocinéticas (principalmente aquellos fármacos que se metabolizan por la vía del CYP450) con los fármacos antineoplásicos¹⁸⁻²¹. En oncología las interacciones son particularmente importantes dada la inherente toxicidad de esos fármacos y el estrecho margen terapéutico²². Tanto los inhibidores de la proteasa (IPs) como los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) afectan al sistema CYP450 y numerosos agentes antineoplásicos son sustratos del CYP; la interacción de los antineoplásicos con los FARV puede afectar tanto a la eficacia como al perfil de toxicidad²⁰, de forma bidireccional. Los inhibidores del CYP450 (u otro enzima o transportador) aumentan la exposición al otro fármaco resultando en mayor toxicidad, mientras que los inductores del CYP450 disminuyen la exposición al otro fármaco y por tanto afecta a su eficacia. En el caso de algunas prodrogas como el irinotecan o la ciclofosfamida, el metabolito sería activo y veríamos el efecto contrario¹⁷. De forma general las interacciones enzimáticas son improbables con citostáticos que no se eliminan por el citocromo p450 como antraciclinas, antimetabolitos, antibióticos antitumorales y platinos. Por el contrario, sí pueden anticiparse interacciones con corticoides, alquilantes, epipodofilotoxinas, inhibidores de la tirosín-kinasa y alcaloides de la vinca. Aunque las interacciones más importantes serían las enzimáticas por la vía de citocromos, no deben olvidarse las interacciones relacionadas con la eliminación renal y sobre todo con los transportadores, como gp-P, OCT o MATE.

Se aconseja consultar páginas web sobre interacciones que se actualicen con regularidad para evitar incrementar la toxicidad, disminuir la eficacia y poder optimizar al máximo el TAR. La introducción de nuevos fármacos antineoplásicos seguirá siendo una limitación para los pacientes con TAR, dado que esos pacientes suelen excluirse de los ensayos clínicos de las nuevas moléculas aunque, afortunadamente los criterios de elegibilidad están cambiando²³.

Entre los FARV, son los IP potenciados con ritonavir o cobicistat los que presentan interacciones farmacológicas más importantes. Así, se ha descrito una mayor frecuencia de infecciones graves y neutropenia severa en pacientes con infección VIH y linfoma tratados con QT y que reciben IP/p que en los que reciben ITINAN²⁴. Se han comunicado casos de toxicidad severa por interacciones con esquemas de TAR basados en inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (IP/r) con docetaxel, irinotecan o vinblastina²⁵⁻²⁷. Algunos IP/p y la rilpivirina alargan el QT lo que podría potenciar este efecto cuando se usan con muchos fármacos anticancerosos (como los inhibidores de la tirosinquinasa)¹⁸. En un estudio de cohortes retrospectivo los IP/r presentaron mayor toxicidad, más interacciones y menor eficacia virológica que los ITINAN o raltegravir (RAL)²⁸. Por todo ello, los IP/p deben evitarse a ser posible en los pacientes que van a ser sometidos a QT y en general evitar aquellos FARV en los que es previsible una suma de toxicidades. Los inhibidores de la integrasa no potenciados, y en concreto el RAL, por sus características farmacológicas, excelente tolerancia y mínimas interacciones, debe ser el fármaco de elección siempre que sea posible en pacientes que reciban QT²⁹. Dolutegravir (DTG) se podría considerar como alternativa al RAL, siendo un fármaco cuya combinación en un comprimido único de ABC/3TC/DTG puede administrarse machacado en aquellos pacientes que por la razón que sea tengan que ser alimentados por sonda nasogástrica o yeyunostomía^{30,31}. En aquellos casos que precisen tratamiento parenteral, el Enfuvirtide (T-20) de forma temporal y transitoria podría utilizarse.

En caso de existir una interacción farmacológica o toxicidad, inicialmente se debe modificar el TAR a una pauta con menos riesgo de interacciones o menos tóxica. Si no fuera posible, valorar un tratamiento antineoplásico alternativo. Como última opción, se podría valorar la interrupción temporal del TAR en casos concretos siempre y cuando el tratamiento del cáncer sea con intención curativa y se prevea una duración corta de la QT, o, en el extremo opuesto, en caso de un cáncer de mal pronóstico a corto plazo y tratamiento paliativo¹⁷. Se debe tener en cuenta que la retirada del TAR puede afectar a la calidad de vida de aquellos pacientes en tratamiento con QT paliativa, lo que justificaría su retirada únicamente en aquellos casos en situación terminal.

En el caso de las neoplasias hematológicas que requieren trasplante de médula ósea, se van sumando estudios que avalan la seguridad y eficacia del TAR durante el trasplante, evitando IP/p, siendo las pautas preferentes las basadas en INI no potenciados y como alternativa los NNRTIs³².

Se aconseja al lector consulte las diferentes páginas web sobre interacciones farmacológicas:

<http://www.hiv-druginteractions.org/>

<http://www.interaccionesvih.com/>

<https://cancer-druginteractions.org/>

7.2. PROFILAXIS DE IO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH Y NEOPLASIAS

La QT y la RT incrementan el riesgo de infección tanto por la mielosupresión que producen como por la disminución del recuento de linfocitos CD4+^{11,13}, por lo que el paciente con infección por el VIH y cáncer tiene un mayor riesgo de IO³³. El NCCN (National Comprehensive Cancer Network) americano recomienda considerar realizar controles de CV y CD4 más frecuentes (cada 3 meses, incluso mensuales durante los 3 primeros meses) debido a que los linfocitos CD4+ pueden bajar por el tratamiento de la neoplasia, especialmente si éste es citotóxico y las interacciones pueden hacer perder el control virológico¹⁷. Se recomienda profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* en aquellos pacientes con menos de 200 cells/ μ L y debería ser considerado con recuento de CD4+ más elevado en pacientes que van a iniciar QT o RT³⁴. El fármaco de elección es sulfametoxazol-trimetoprim, el cual reduce también el riesgo de otras infecciones, como toxoplasmosis, salmonelosis o neumonías bacterianas^{35,36}. En pacientes con mielosupresión prolongada puede ser necesario sustituirlo por otros como la pentamidina, dapsona o atovacuona. Además se debe tener en cuenta el grado y la duración de la neutropenia producida por la QT para el resto de profilaxis, que se hará siguiendo las recomendaciones actualmente en vigor tanto en población VIH³⁷ como en población general³⁸⁻⁴¹. Efavirenz no se debe administrar con fármacos del grupo de los azoles, y los potenciadores tampoco deben administrarse con posaconazol.

Respecto a la inmunoterapia oncológica cada vez más usada, sus principales efectos adversos son autoinmunes, si bien éstos pueden simular o agravar procesos infecciosos; además, el hecho de precisar tratamiento con corticoides, inhibidores de TNF- α o IL-6 para el control de la respuesta inmune, aumenta el riesgo de infecciones. Por todo ello cuando exista la sospecha, el tratamiento antimicrobiano empírico no debe demorarse⁴².

En caso de que exista infección pasada por VHB, es decir antiHBc positivo aislado, sería conveniente utilizar un TAR activo frente al VHB si es posible, debido al riesgo de reactivación^{43,44}.

7.3. IDEAS CLAVE Y RECOMENDACIONES

- En pacientes con TNDS que no estén en TAR, éste ha de empezarse tan pronto como sea posible **(A-II)**.
- Se recomienda valorar las posibles interacciones entre los FARV y la terapia antineoplásica **(B-I)**.
- Los IP potenciados deben evitarse en la medida de lo posible en pacientes que van a ser tratados con agentes quimioterápicos que son metabolizados por el sistema enzimático CYP450 **(A-II)**.
- El RAL por sus características farmacológicas, excelente tolerancia y mínimas interacciones debe ser el FARV de elección, siempre que sea posible, en pacientes que reciben QT (A-II). El DTG puede considerarse como alternativa **(C-III)**.
- En pacientes que reciban QT o RT debe estrecharse la monitorización inmunoviológica (CD4 y CV), por ejemplo cada 3 meses **(C-III)**.
- Se recomienda profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con un recuento de CD4 menor de 200 cells/ μ L (A-I) y se debe considerar en pacientes con un recuento mayor que vayan a iniciar tratamiento con QT **(B-II)**.

7.4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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: 633-636.
2. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2013;14:195-207.
3. Masiá M, Padilla S, Álvarez D, López JC, Santos I, Soriano V, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS* 2013; 27: 181-189.
4. Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 2008; 22: 841-848.
5. Bruyand M, Thiebaut R, Lawson-Ayayi S, Joly P, Saso 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 Recherche sur le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1109-1116.
6. Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, Gey D, Hatzakis A, Henry K et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007; 21: 1957-1963.
7. Guiguet M, Boue F, Cadranet J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1152-1159.
8. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Tang B, Horberg MA, et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS* 2009; 23: 2337-2345.
9. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007 ;370:59-67.
10. Wichmann MW, Meyer G, Adam M, Höchtlen-Vollmar W, Angele MK, Schalhorn A, et al. Detrimental immunologic effects of preoperative chemoradiotherapy in advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 875-887.
11. Powles T, Imami N, Nelson M, Gazzard BG, Bower M. Effects of combination chemotherapy and highly active antiretroviral therapy on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma. *AIDS* 2002; 16: 531-536.
12. Bower M, Stebbing J, Tuthill M, Campbell V, Krell J, Holmes P et al. Immunologic recovery in survivors following chemotherapy for AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008; 111: 3986-3990.
13. Alfa-Wali M, Allen-Mersh T, Antoniou A, Tait D, Newsom-Davis T, Gazzard B et al. Chemoradiotherapy for anal cancer in HIV patients causes prolonged CD4 cell count suppression. *Ann Oncol* 2011; 23: 141-147.
14. Letang E, Lewis JJ, Bower M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma: higher incidence and mortality in Africa than in the UK. *AIDS* 2013; 27:1603-1613.
15. Gopal S, Patel MR, Achenbach CJ, et al. Lymphoma immune reconstitution inflammatory syndrome in the center for AIDS research network of integrated clinical systems cohort. *Clin Infect Dis* 2014; 59:279-286.
16. Oseso L.N, Chiao E.Y., Bender R.A. Evaluating antiretroviral therapy initiation in HIV-associated malignancy: is there enough evidence to inform clinical guidelines?. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018; 16 :927-932.

17. Cancer in people living with HIV; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1.2018, February 27.2018; NCCN.org
18. Rudeck MA, Flexner C, Ambrinder RF. Use of antineoplastic agents in patients with cancer who have HIV/AIDS. *Lancet Oncol* 2011; 12: 905-912.
19. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 111-145.
20. Mounier N, Katlama C, Costagliola D, Chichmanian RM, Spano JP. Drug interactions between antineoplastic and antiretroviral therapies: Implications and management for clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 72: 10-20.
21. Klibanov OM, Clark-Vetri R. Oncologic complications of human immunodeficiency virus infection: changing epidemiology, treatments, and special considerations in the era of highly active antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 122-136.
22. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 546-558.
23. Ulrick TS, Ison G, Rudek MA, Noy A, Schwartz K, Bruinooge S, et al Modernizing Clinical Trial Eligibility Criteria: Recommendations of the American Society of Clinical Oncology-Friends of Cancer Research HIV Working Group. *J Clin Oncol.* 2017 20;3 5:3774-3780.
24. Pantanowitz L, Dezube BJ. Targeted therapies to treat non-AIDS-defining cancers in patients with HIV on HAART therapy: treatment considerations and research outlook. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 445-454.
25. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N Davies L, Young AM, Gupta S, et al. Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia. *Blood*2004; 104: 2943-2946.
26. Mir O, Dessard-Diana B, Louet AL, Loulerque P, Virad JP, Langlois A, et al. Severe toxicity related to a pharmacokinetic interaction between docetaxel and ritonavir in HIV-infected patients. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 99-101.
27. Corona G, Vaccher E, Sandron S, Sartor I, Tirelli U, Innocenti F, et al. Lopinavir-ritonavir dramatically affects the pharmacokinetics of irinotecan in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 601-606.
28. Kotb R, Vincent I, Dulioust A, Peretti D, Taburet AM, Delfraissy JF, et al. Life-threatening interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in HIV-associated multicentric Castlemann's disease. *Eur J Haematol*2006; 76: 269-271.
29. Torres HA, Rallapalli V, Saxena A, Granwehr B, Viola G, Ariza-Heredia E, et al. Efficacy and Safety of Antiretrovirals in HIV-Infected Patients with Cancer. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 :O67.
30. Sharma M, Walmsley SL. Raltegravir as antiretroviral therapy in HIV/AIDS. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:395-405.
31. Chrdle A, Jerhotova Z, Vacik M et al. Crushed dolutegravir/abacavir/lamivudine given via nasogastric tube in gastric outlet obstruction caused by cancer resulted in rapid viral load suppression, *Int J STD AIDS.* 2018 [Epub ahead of print].
32. Roskam-Kwint M, Bollen P, Colbers A, et al. Crushing of dolutegravir fixed-dose combination tablets increases dolutegravir exposure. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73: 2430-2434.
33. Johnston C, Harrington R, Jain R, Schiffer J, Kiem HP, Woolfrey A. Safety and efficacy of combination antiretroviral therapy in HIV-infected adults undergoing autologous or allogeneic hematopoietic cell transplant for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22: 149-156.
34. Malfitano A, Barbaro G, Perretti A, Barbarini G. Human immunodeficiency virus-associated malignancies: a therapeutic update. *Curr HIV Res* 2012; 10: 123-132.

35. Panel de expertos del Grupo de estudio del Sida y del Plan Nacional del Sida. 2015 prevention of opportunistic infections in HIV-infected adolescents and adults guidelines. Recommendations of GESIDA/ National AIDS Plan AIDS Study Group (GESIDA) and National AIDS Plan.
36. Di Rienzo AG, van Der Horst C, Finkelstein DM, Frame P, Bozzette SA, Tashima KT et al. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of bacterial infections in a randomized prophylaxis trial of patients with advanced HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18: 89-94.
37. Ribera E, Fernandez-Sola A, Juste C, Rovira A, Romero FJ, Armadans-Gil L et al. Comparison of high and low doses of trimethoprim-sulfamethoxazole for primary prevention of toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1461-1466.
38. Snoeck R, Bossens M, Parent D, Delaere B, Degreef H, Van Ranst M et al. Phase II double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 597-602.
39. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5471-5489.
40. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1143-1238.
41. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93.
42. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley Dk, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31: 794-810.
43. Fishman JA, Hogan JI, Maus MV. Inflammatory and Infectious Syndromes Associated with Cancer Immunotherapies. *Clin Infect Dis*. 2018 [Epub ahead of print].
44. Arora A, Anand AC, Kumar A, Singh SP, Aggarwal R, Dhiman RK et al. INASL Guidelines on Management of Hepatitis B Virus Infection in Patients receiving Chemotherapy, Biologicals, Immunosuppressants, or Corticosteroids. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8:403-431
45. Kusumoto S, Arcaini L, Hong X, Jin J, Kim WS, Kwong YL, et al. Risk of HBV reactivation in patients with B-cell lymphomas receiving obinutuzumab or rituximab immunochemotherapy. *Blood*. 2019 ;133: 137-146.
46. Berretta M, Caraglia M, Martellotta F, Zappavigna S, Lombardi A, Fierro C et al. Drug-Drug Interactions Based on Pharmacogenetic Profile between Highly Active Antiretroviral Therapy and Antitubercular Chemotherapy in Cancer Patients with HIV Infection. *Front Pharmacol*. 2016;7:71.

