

**Guía de práctica clínica sobre los  
tumores no definatorios de sida e infección por el VIH**

**Enero 2014**

**Panel de expertos de GeSIDA**



**Panel (por orden alfabético):****Coordinadores:****Jesús Santos González**

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga  
 IBIMA Instituto de Investigación Biomédica de Málaga

**Eulalia Valencia Ortega**

Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Redactores:****Vicente Estrada Pérez**

Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

**Carmen Hidalgo Tenorio**

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

**Nicolás Merchante**

Hospital Universitario de Valme. Sevilla

**Miriam Torres González**

Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

**Revisores:****Julia del Amo Valero**

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid

**José Ángel Arranz**

Hospital Gregorio Marañón, Madrid

**Pablo Bachiller Luque**

Hospital Río Hortega. Valladolid

**José Ramón Blanco Ramos**

Hospital San Pedro, Logroño

**Alejandro Forner González**

Hospital Clinic, Barcelona. IDIBAPS. Universitat de Barcelona.

Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)

**Mar Masiá Canuto**

Hospital Universitario de Elche

**Antonio Ocampo Hermida**

Hospital Universitario Xeral de Vigo

**Francisco Rodríguez Arrondo**

Hospital Universitario Donostia, San Sebastian

**Rafael Rubio García**

Hospital 12 de Octubre, Madrid

**Julio Sánchez de Cos Escuín**

Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres

**M<sup>a</sup> Jesús Téllez Molina**

Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

**Pompeyo Viciano Fernández**

Hospital Univ. Virgen del Rocío, Sevilla

## **ÍNDICE**

### **Abreviaturas utilizadas**

Resumen

#### **1.- Introducción**

1.1. Objetivo

1.2. Metodología

#### **2.- Epidemiología y factores etiopatogénicos**

2.1. Epidemiología

2.2. Factores etiopatogénicos

2.3. Ideas claves

#### **3.- Carcinoma de pulmón**

3.1. Introducción

3.2. Epidemiología y patogenia

3.3. Manifestaciones clínicas

3.4. Diagnóstico

3.4.1. Evaluación inicial

3.4.2. Pruebas de función respiratoria

3.4.3. Técnicas de imagen

3.4.5. Diagnóstico histológico

3.5. Estadificación

3.6. Tratamiento

3.7. Prevención

3.8. Ideas claves y recomendaciones

#### **4.- Hepatocarcinoma**

4.1. Etiología y epidemiología

4.2. Manifestaciones clínicas

4.3. Cribado

4.4. Diagnóstico

4.5. Estadificación y tratamiento

4.6. Pronóstico

4.7. Prevención

4.8. Ideas claves y recomendaciones

## **5.- Carcinoma de canal anal**

5.1. Epidemiología. Etiología

5.2. Clasificación de la displasia de la mucosa anal

5.3. Cribado de carcinoma de canal anal

5.3.1. Inspección, tacto rectal y toma de citología

5.3.2. Anoscopia de alta resolución y toma de biopsias

5.4. Tratamiento y seguimiento de lesiones de alto grado

5.4.1. Tratamientos ablativos

5.4.2. Tratamientos médicos

5.5. Medidas de prevención

5.5.1. Métodos de barrera

5.5.2. Vacuna del virus del papiloma humano

5.6. Ideas claves y recomendaciones

## **6.- Tumores menos frecuentes**

6.1. Carcinoma de mama

6.1.1. Ideas claves y recomendaciones

6.2. Carcinoma de próstata

6.2.1. Ideas claves y recomendaciones

6.3. Cáncer de colon

6.3.1. Ideas claves y recomendaciones

6.4. Neoplasias de vagina y vulva

6.4.1. Ideas claves y recomendaciones

## **7.- Uso de TAR en pacientes con TNDS**

7.1. Profilaxis de infecciones oportunistas en pacientes con infección por el VIH y neoplasias

7.2. Ideas claves y recomendaciones

## **8.- Conclusiones**

## **9.- Tablas**

## **10.- Figuras**

## **11.- Referencias bibliográficas**

**ABREVIATURAS UTILIZADAS**

<b>AAR</b>	Anoscopia de alta resolución
<b>AFP</b>	Alfa-fetoproteína
<b>AIN</b>	Neoplasia intraepitelial anal
<b>ASCUS</b>	Células escamosas atípicas de significado incierto
<b>BCLC</b>	Barcelona Clinic Liver Cancer
<b>CCA</b>	Carcinoma de canal anal
<b>CHC</b>	Carcinoma hepatocelular
<b>CIN</b>	Carcinoma intraepitelial
<b>CMV</b>	Citomegalovirus
<b>CP</b>	Carcinoma de pulmón
<b>CTP</b>	Child-Turcotte-Pough
<b>CV</b>	Carga viral
<b>DLCO</b>	Difusión de monóxido de carbono
<b>EBUS</b>	Ecobroncoscopia
<b>EC</b>	Ensayo clínico
<b>ENOS</b>	Enfermedades no definitorias de sida
<b>FARV</b>	Fármacos antirretrovirales
<b>FBC</b>	Fibrobroncoscopia
<b>5-FU</b>	5-Fluoracilo
<b>FEV1</b>	Volumen espirado máximo en el primer segundo de espiración forzada
<b>HGAIN</b>	Lesiones histológicas de alto grado
<b>HSH</b>	Hombres que tienen sexo con hombres
<b>HSIL</b>	Lesión intraepitelial de alto grado
<b>IDSA</b>	Infectious Diseases Society of America
<b>IO</b>	Infecciones oportunistas
<b>IP/r</b>	Inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir
<b>IPs</b>	Inhibidores de la proteasa

<b>ITINAN</b>	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos
<b>LGAIN</b>	Lesiones histológicas de alto grado
<b>LSIL</b>	Lesión intraepitelial de bajo grado
<b>MESIAH</b>	Model to estimate survival in ambulatory CHC patients
<b>PCR</b>	Polymerase chain reaction
<b>PET</b>	Tomografía de emisión de positrones
<b>PSA</b>	Antígeno prostático específico
<b>RAL</b>	Raltegravir
<b>RNM</b>	Resonancia nuclear magnética
<b>RVS</b>	Respuesta viral sostenida
<b>SK</b>	Sarcoma de Kaposi
<b>TAR</b>	Tratamiento antirretroviral
<b>TC</b>	Tomografía axial computarizada
<b>TDS</b>	Tumores diagnósticos de sida
<b>TH</b>	Trasplante hepático
<b>TNDS</b>	Tumores no diagnósticos de sida
<b>TNM</b>	Tumor-Nódulo-Metástasis
<b>VEB</b>	Virus de Epstein-Barr
<b>VHB</b>	Virus de la hepatitis B
<b>VHC</b>	Virus de la hepatitis C
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>VPH</b>	Virus del papiloma humano
<b>VPH-AR</b>	Virus del papiloma humano de alto riesgo
<b>VPH-q</b>	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). En la actualidad puede diagnosticarse un cáncer en el 25-40% de los pacientes, y mientras que en las épocas previas al TAR sólo el 10% de las muertes eran de origen tumoral, ahora lo son hasta el 30%, alcanzando tasas entre 1,1 y 1,8 por 1.000 pacientes/año de seguimiento. 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 ni 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. En su patogénesis influyen el propio VIH, la coinfección por virus oncogénicos y la inmunodepresión. Los TNDS más frecuentes son los relacionados

con la infección por el virus del papiloma humano (VPH), el carcinoma de pulmón (CP), el carcinoma hepatocelular (CHC) y el linfoma de Hodgkin (LH). El tratamiento se basa en 3 pilares fundamentales: el tratamiento de la propia neoplasia, el uso de tratamiento antirretroviral, y la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades oportunistas. Los factores protectores más importantes frente a su desarrollo son un recuento de linfocitos CD4+ superior a  $500/\text{mm}^3$  y una carga viral (CV) indetectable.

## 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 morbi-mortalidad siendo ya en la actualidad una de las causas más frecuentes de muerte en esta población<sup>1-4</sup>. En España, según datos comunicados de la cohorte RIS, se diagnosticaron 54 TNDS entre 5.185 pacientes con un seguimiento de tan solo dos años lo que supone una incidencia de 4,26 (IC 95%: 3,26-5,56) por mil pacientes año siendo la mortalidad por TNDS de 1,57 (IC 95%: 1,02-2,42) por mil personas año<sup>5</sup>. 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)<sup>5,6</sup>.

### 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 linfoides<sup>7</sup>.

### 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)<sup>8</sup>. 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).

## 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 ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar algunos tumores llamados oportunistas o tumores definitorios de sida (TDS)<sup>9,10</sup>. Se consideraron como tales el Sarcoma de Kaposi (SK), los linfomas no Hodgkin (LNH) (linfoma cerebral primario, linfoma tipo Burkitt, inmunoblásticos...) y posteriormente el cáncer cervical femenino<sup>11</sup>. Tras la generalización del TAR la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con infección por el VIH han mejorado considerablemente, con una drástica reducción de la morbi-mortalidad y una disminución muy importante de las infecciones oportunistas (IO) y también de algunos de los TDS<sup>12</sup>. Por otra parte, en estos últimos años dentro de las patologías emergentes en los pacientes con infección por el VIH se han incluido los TNDS que actualmente se asocian a una importante morbi-mortalidad en esta población<sup>1-3</sup>. Los TNDS más frecuentes son el CP, el LH, el CCA y el CHC<sup>6</sup>. El LH, aunque nunca fue considerado como TDS, presentaba ya en la etapa pre-TAR una mayor incidencia que en la población general y unas características peculiares<sup>6,13</sup>. La incidencia de los TNDS se ha incrementado en los últimos años oscilando entre el 4,3-14,9 por mil personas año<sup>6,13-16</sup>. Esta variabilidad tiene que ver con las diferencias de los estudios publicados, características de los pacientes, tamaño de la población, tipo de centro y diseño de los estudios, entre otros aspectos<sup>17</sup>. Lo que está claro es que actualmente los TNDS son una importante causa de muerte en los pacientes con infección por el VIH. En la cohorte Suiza durante los años 2005-2009 fueron la primera causa de muerte (19%) por delante de los eventos sida<sup>18</sup>. En la cohorte RIS fueron la principal causa de muerte de los ENOS con una incidencia de 1,57 (IC 95%: 1,02-2,42) por mil personas año<sup>5</sup>. Este exceso de mortalidad se produce incluso tras la generalización del TAR<sup>18</sup>. Por otra parte, algunos TNDS son más frecuentes en pacientes con

infección por el VIH que en la población general<sup>6,19,20</sup>. Así, en el estudio de Patel<sup>6</sup> en el que se analizaron de forma prospectiva dos grandes cohortes de pacientes con infección por el VIH (ASD/HOPS) comparando los datos obtenidos con los de la población general en el mismo periodo de tiempo, de forma global, se observó una incidencia significativamente más alta de CCA, CHC, CP, melanoma, carcinoma de orofaringe, leucemia, carcinoma colorrectal, carcinoma renal y LH y se observó una clara disminución en los LNH y el SK desde la época pre-TAR a la actual. En el metaanálisis de Shiels<sup>20</sup>, que incluyó 18 estudios con un total de 4.797 TNDS, se encontró un aumento significativo de los tumores relacionados con agentes infecciosos (CCA, nasofaringe, CHC y LH) y con el tabaco (CP, riñón, laringe y estómago). Estudios realizados en nuestro país se han encontrado datos similares, siendo también el LH, el CP y el CHC los TNDS diagnosticados con más frecuencia<sup>21-24</sup>.

## **2.2. Factores etiopatogénicos**

Los mecanismos implicados en el desarrollo de TNDS son múltiples y complejos interviniendo factores conocidos y otros no conocidos. Por una parte influye el envejecimiento de la población VIH-positiva debido a la mayor esperanza de vida que ha supuesto la generalización del TAR<sup>25,26</sup>. Aunque el VIH no es propiamente un virus oncogénico<sup>27,28</sup>, 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<sup>29,30</sup>. Se considera pues un agente necesario pero no suficiente para el desarrollo de los tumores que aparecen en estos pacientes<sup>31</sup>. Los pacientes con infección por el VIH tienen una prevalencia muy alta de co-infección por virus potencialmente oncogénicos como el virus del papiloma humano (VPH)<sup>32</sup>, virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC)<sup>24,33,34</sup>, virus de Epstein-Barr (VEB)<sup>13</sup>, cuyo control puede ser más deficiente dado el compromiso inmune de estos pacientes<sup>14,15</sup>, por lo que algunos autores han dividido a los TNDS en relacionados o no con infecciones<sup>35</sup>. Otro factor de riesgo es la alta prevalencia de hábitos tóxicos (tabaco, drogas ilegales,

alcohol...) en muchas de las cohortes de infección por el VIH y que son susceptibles de prevención con programas de reducción de riesgo<sup>36-38</sup>. 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 inmunodeficiencia<sup>14-16,39</sup>. Por último, aunque el incremento de los TNDS en la era del TAR se ha contemplado como una posible consecuencia de dicho tratamiento<sup>16,40,41</sup> existe cada vez más evidencia de que esto no es así<sup>17</sup> y se considera incluso que el TAR sería protector para algunos de estos tumores al mejorar la inmunodeficiencia<sup>31</sup>.

### 2.3. Ideas claves

- Los TNDS son una patología en aumento.
- Los pacientes infectados por el VIH tienen un mayor riesgo para el desarrollo de algunas neoplasias. Este aumento se asocia a la inmunodeficiencia, la presencia frecuente de coinfecciones virales con capacidad oncogénica y la mayor proporción de otros factores oncogénicos como el consumo de alcohol y tabaco.
- El amplio espectro de tumores que constituyen los TNDS hace que para su estudio e implicaciones en la prevención, tratamiento, pronóstico y evolución sea conveniente dividir los tumores en TNDS relacionados con infecciones y TNDS no relacionados con infecciones.
- En los TNDS no relacionados con infecciones, son importantes los factores clásicos oncogénicos como edad, tabaco, alcohol o exposición solar.

### **3. CARCINOMA DE PULMÓN**

#### **3.1. Introducción.**

Gracias a la introducción del TAR en los años noventa, la supervivencia de los pacientes con VIH/SIDA ha aumentado, pasando a ser considerada una enfermedad crónica. El CP es la tercera neoplasia más frecuente en este grupo de población, solamente superada por los TDS<sup>42</sup>.

#### **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 enfermedad<sup>43</sup>.

La presencia de infección por VIH provoca un estado de inmunosupresión permanente que produce un aumento del riesgo en el desarrollo de TNDS. En el caso del CP, será el tiempo de evolución del VIH lo que se asocie con una mayor incidencia. El VIH, por sí mismo, puede tener un papel oncogénico, predisponiendo al desarrollo de neoplasias y aumentando la susceptibilidad a carcinógenos relacionados con el tabaco. La presencia de infecciones respiratorias de repetición hace que exista un daño pulmonar acelerado y un estado de inflamación que aumenta el riesgo de desarrollar CP. Existen controversias acerca del papel que algunas familias de fármacos antirretrovirales (FARV) puedan tener en la predisposición de desarrollar CP<sup>42,44-46</sup>.

El tabaquismo es el principal agente etiológico para el desarrollo de CP y la prevalencia de fumadores entre los pacientes con VIH/SIDA es mayor que en la población general. Existe un comportamiento diferente en el hábito tabáquico de estos pacientes, lo que hace que el riesgo de padecer CP sea mayor (edad de inicio menor, mayor intensidad del consumo, mayor nivel de adicción...)<sup>44</sup>.

El riesgo de desarrollar CP aumenta con la edad y algunos estudios epidemiológicos han encontrado mayor incidencia de CP 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<sup>45</sup>.

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<sup>44</sup>.

### **3.3. Manifestaciones clínicas.**

Las manifestaciones clínicas son similares a las de pacientes no VIH y dependerán de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Una gran parte de los pacientes van a presentar síntomas al ser diagnosticados<sup>31</sup>. Los síntomas y signos más frecuentes van a ser tos, dolor torácico, disnea, hemoptisis y síndrome constitucional, dependiendo principalmente de la localización del tumor y su extensión (tabla 2). También pueden aparecer manifestaciones sistémicas debidas al desarrollo de síndromes paraneoplásicos<sup>47</sup>.

### **3.4. Diagnóstico (Figura 1).**

#### **3.4.1. Evaluación inicial.**

Ante la sospecha de CP debemos realizar estudios complementarios que nos permitan confirmar el diagnóstico, realizar la estadificación de la enfermedad y determinar la actitud terapéutica en base a lo cual podamos plantear el pronóstico<sup>48</sup>. (Tabla 3).

Se debe realizar una historia clínica completa que junto a la exploración física, nos permita obtener una idea inicial del estadio de la enfermedad. En aquellos casos en los que se precise un tratamiento multimodal, es aconsejable que exista un equipo multidisciplinar para llevar a cabo la toma de decisiones<sup>48</sup>. En los pacientes que sean

candidatos a tratamiento quirúrgico, se recomienda también la evaluación por un equipo multidisciplinar (comité de tumores) <sup>49</sup>.

#### 3.4.2. Pruebas de función respiratoria.

Deberíamos realizar una espirometría a todos los pacientes con riesgo de presentar enfermedades respiratorias. Es recomendable la realización de una espirometría, para medir el FEV1, y una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) en todos aquellos pacientes candidatos a resección quirúrgica. Según los resultados, se decidirá la realización de otras pruebas diagnósticas para la evaluación del riesgo quirúrgico<sup>49</sup>.

#### 3.4.3. Técnicas de imagen.

La técnica de imagen inicial será la TC torácica, si bien, sabemos que la PET-TC nos aportará mayor información y nos dará una visión global de la afectación general por el tumor. Se recomienda realizar TC torácico con contraste y PET-TC, siempre que esté disponible, en aquellos pacientes en los que exista la posibilidad de tratamiento curativo; si no se puede realizar PET-TC, se recomienda realizar TC torácico con contraste y TC de abdomen superior (para evaluar hígado y glándulas suprarrenales)<sup>50</sup>.

En aquellos pacientes en los que exista posibilidad de tratamiento curativo y se objetive afectación a distancia, se deberá realizar una biopsia de la zona afectada, siempre que sea accesible, para confirmar la extensión de la enfermedad. En los pacientes con estadios de enfermedad avanzados (III-IV) se aconseja realizar una resonancia nuclear magnética (RNM) craneal o TC craneal para evaluar la existencia de metástasis cerebrales<sup>50</sup>.

En los casos en los que exista aumento del tamaño ganglionar en las pruebas de imagen, con o sin captación patológica en el PET-TC, se recomienda la evaluación

mediante técnicas invasivas, sin embargo, cuando exista una afectación mediastínica importante, puede no ser necesaria la confirmación histológica<sup>50</sup>.

#### 3.4.4. Diagnóstico histológico.

Una vez evaluada la existencia del tumor y su extensión, debemos obtener el diagnóstico histológico para poder plantear la actitud terapéutica. Se recomienda utilizar la técnica menos invasiva posible y que sea más rentable para obtener un diagnóstico. La fibrobroncoscopia (FBC) será la técnica de elección, ya que es más sensible que el análisis citológico del esputo. En los pacientes que presenten lesiones periféricas, poco accesibles al diagnóstico convencional mediante FBC, se puede utilizar la FBC dirigida por navegación electromagnética, el ecobroncoscopio (EBUS) radial o la punción transtorácica (PAAF). En aquellos casos en los que exista derrame pleural, se optará por realizar toracocentesis<sup>51</sup>.

#### 3.5. Estadificación.

En 2009 se publicó la 7ª edición de la clasificación TNM para el CP, realizada por la *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)*, mediante la cual podemos realizar una descripción de la extensión de la enfermedad y establecer diferentes estadios (Tablas 4 y 5). El sistema TNM se basa en la evaluación de tres componentes: T, tamaño tumoral, N, extensión tumoral a ganglios linfáticos y M, extensión tumoral a distancia. La clasificación TNM ha sido ampliamente utilizada en el carcinoma no microcítico de pulmón y en menor medida en el carcinoma microcítico, aunque en la última edición se recomienda su aplicación a esta estirpe<sup>52</sup>.

#### 3.6. Tratamiento.

Establecido el diagnóstico, debemos evaluar las opciones terapéuticas en base al pronóstico de la enfermedad. Los factores pronósticos van a venir definidos por el

estadio del tumor, el estado general del paciente, la histología, determinados parámetros analíticos, las comorbilidades y la calidad de vida del paciente<sup>53</sup>.

Los pacientes con infección por el VIH que desarrollan CP suelen presentar un peor pronóstico, debido a la existencia de estadios más avanzados en el momento del diagnóstico y la presencia de peor estado general, lo que predispone a menos opciones de tratamiento efectivo y una menor supervivencia<sup>54</sup>.

Existen pocos estudios en los que se evalúe el tratamiento del CP en los pacientes con infección por el VIH, por lo que aún no hay pautas terapéuticas establecidas para este grupo de población. Si la infección por VIH está controlada y existe una buena situación basal, se podrían llevar a cabo las terapias habituales, con un control estricto sobre los efectos adversos, que pueden verse incrementados por la unión de ambas terapias<sup>55</sup>. Cuando se plantea el tratamiento en estos pacientes, debe existir una asociación entre el oncólogo y un especialista en enfermedades infecciosas para revisar los cambios que puedan producirse en el régimen de la TAR<sup>56</sup>.

### **3.7. Prevención.**

Aunque el CP es una de las principales causas de muerte, hasta hace poco no ha habido un método de cribado que nos permitiera realizar su diagnóstico en un estadio precoz. Han sido muchos los métodos utilizados (marcadores biológicos, citología de esputo, radiografía de tórax). En la actualidad, se propone el uso de la TC de baja radiación, que ha demostrado ser útil en el diagnóstico precoz del CP, existiendo una disminución de la mortalidad gracias a su aplicación, aunque aún se está evaluando su coste-efectividad. Se recomienda realizarla a aquellos pacientes con edades comprendidas entre 55 y 74 años, con un consumo acumulado de tabaco mayor o igual a 30 paquetes/año o que hayan sido fumadores hasta hace 15 años. En aquellos pacientes que no cumplan estos criterios, no estaría justificado realizar dicha prueba<sup>57</sup>.

Por otra parte, la principal medida que se debe llevar a cabo en la prevención del CP es la deshabituación tabáquica<sup>58</sup>. Los pacientes infectados por el VIH tienen una prevalencia mayor de tabaquismo que la población general, lo que hace que sean susceptibles de tratamiento específico para la deshabituación tabáquica<sup>59</sup>. Se debe realizar consejo para dejar de fumar de manera activa en todos aquellos pacientes fumadores, para hacerlos conscientes de la repercusión del tabaquismo sobre su enfermedad y porque así podemos conseguir aumentar las tasas de abstinencia<sup>58,59</sup>. Hasta el momento, la terapia más utilizada en los ensayos clínico ha sido el tratamiento sustitutivo con nicotina, obteniéndose buenos resultados<sup>59</sup>. Hacen falta más estudios donde se evalúe el tratamiento farmacológico, en la población VIH, para poder determinar cuál sería el más adecuado. Es interesante resaltar que la vareniclina no tiene metabolismo hepático por lo que no interaccionaría con el TAR habiendo sido utilizado para la deshabituación tabáquica en estudios con bajo número de pacientes<sup>60</sup>.

### 3.8 Ideas claves y recomendaciones

- El CP es el TNDS más frecuente 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 posibilidad de sumación de efectos adversos en pacientes tratados con TAR, (**C-II**).
- La deshabituación tabáquica es la principal medida de prevención del CP (**A-II**).
- La TC de baja radiación se recomienda como método de cribado para el diagnóstico precoz de CP en pacientes con alto riesgo para el mismo (**B-II**).

## 4. HEPATOCARCINOMA

### 4.1. Etiología y frecuencia

El CHC en el paciente infectado por VIH es un fenómeno clínico asociado mayoritariamente en nuestro medio a la coinfección por el VHC. Así, en un registro de los casos de CHC diagnosticados en pacientes infectados por el VIH en 26 hospitales españoles hasta diciembre de 2012, de un total de 182 casos, 167 (92%) ocurrieron en pacientes coinfectados por el VHC<sup>61</sup>. Estos datos coinciden con los comunicados en otras cohortes. Así, de 122 casos de CHC registrados en pacientes con VIH de la cohorte de Veteranos de Estados Unidos, un 80% de ellos fueron diagnosticados en pacientes coinfectados por VHC<sup>62</sup>. Aunque se ha sugerido que la infección por el VIH condiciona una reducción del tiempo que transcurre desde la infección por VHC hasta la aparición del CHC<sup>63-65</sup>, por el momento no se ha demostrado que la frecuencia de CHC sea mayor en los pacientes coinfectados que en los pacientes mono infectados por VHC. En un estudio retrospectivo llevado a cabo en pacientes infectados por VHC, la infección por VIH no se asoció a un mayor riesgo de CHC<sup>66</sup>. Del mismo modo, en un estudio llevado a cabo en 1217 pacientes con cirrosis por VHC, 180 de ellos coinfectados por VIH, la incidencia de CHC fue significativamente menor en el grupo de pacientes coinfectados por VIH<sup>67</sup>.

En los últimos años se han comunicado datos relevantes que indican que la incidencia del CHC podría estar aumentando en los pacientes coinfectados. Así, en el estudio Mortalité en Francia<sup>68</sup> se ha comunicado un aumento significativo de la mortalidad atribuible a CHC en los pacientes coinfectados en la última década, pasando de suponer el 16% de las muertes de causa hepática en el año 2000 al 42% en el año 2010. 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 2009<sup>62</sup>. Los últimos datos disponibles de CHC en población VIH en España han confirmado que

efectivamente se está produciendo un aumento significativo del número de casos en los pacientes coinfectados. Así, en un registro retrospectivo de casos de CHC en pacientes con infección por el VIH de 18 hospitales de Andalucía y la Comunidad Valenciana, de 82 casos diagnosticados entre 1999 y 2010, 74 (90%) fueron diagnosticados a partir del 2004<sup>24</sup>. De esta forma, la incidencia de CHC en pacientes coinfectados pasó de 0.2 a 2.8 casos por 1000-personas-año del 2000 al 2009. Todos estos datos indican que el CHC es un problema emergente en los pacientes coinfectados y que su incidencia está sufriendo un aumento rápido en los últimos años.

#### **4.2. Manifestaciones clínicas**

La presentación clínica del CHC en el paciente con infección por el 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. Existe controversia sobre si un posible comportamiento más agresivo del CHC en los pacientes con infección por el VIH. Así, dos estudios previos realizados en población VIH han sugerido que el CHC es con más frecuencia sintomático, de presentación múltiple o invasiva y muestra estadios más avanzados al diagnóstico que en los pacientes sin infección VIH<sup>65,69</sup>.

#### **4.3. Cribado**

El cribado de CHC en poblaciones de riesgo ha sido una estrategia que durante muchos años ha sido ampliamente aceptada y aplicada aunque carecía de una evidencia sólida que la fundamentase. Actualmente disponemos de al menos un ensayo clínico randomizado, realizado en China en 18.816 pacientes con infección por el VHB, en el que la estrategia de cribado basada en la realización de una ecografía abdominal y una determinación de alfafetoproteína (AFP) semestral ha mostrado

beneficio en términos de supervivencia en comparación con la no realización de cribado<sup>70</sup>. Por otra parte, mientras el pronóstico del CHC es muy ominoso cuando su diagnóstico se produce en base a la presencia de síntomas (supervivencia a 5 años de 0-10%)<sup>71</sup>, una proporción significativa de los CHC de pequeño tamaño, como los que son diagnosticados mediante cribado, alcanzan una supervivencia mayor de 5 años con tratamientos como la resección o el trasplante hepático (TH)<sup>71,72</sup>. Todas estas razones apoyan la aplicación de un programa de cribado sistemático a los pacientes de alto riesgo para el desarrollo de CHC.

Hasta el momento, el beneficio de las estrategias de cribado en los pacientes coinfectados por VIH/VHC no ha sido demostrado ni existen estudios que hayan evaluado específicamente en esta población las distintas estrategias de cribado propuestas, por lo que las recomendaciones de este documento se basan en su mayoría en la extrapolación de estudios realizados en población no VIH. En nuestra opinión, cualquier paciente infectado por VIH con cirrosis hepática, independientemente de la etiología de la misma, debería iniciar en el momento del diagnóstico de la cirrosis un programa de cribado sistemático de CHC.

La ecografía ha mostrado una sensibilidad del 65-80% y una especificidad mayor al 90% cuando se emplea como método de cribado<sup>73</sup> y es, a día de hoy, el mejor método radiológico para el cribado de CHC. Por el momento, el valor de la TC como método de cribado es desconocido. Su mayor coste y duración de la prueba, así como el riesgo potencial de carcinogénesis asociado con la radiación prolongada son argumentos adicionales que desaconsejan su uso con este fin. El intervalo ideal de tiempo entre las ecografías de cribado es desconocido. Basado en los tiempos de crecimiento del tumor, muchos expertos recomiendan un intervalo de tiempo que oscila entre los 6 y los 12 meses. Como se ha comentado anteriormente, en el único ensayo clínico randomizado que ha demostrado beneficio en la aplicación de un programa de cribado, se adoptó un intervalo entre pruebas de 6 meses<sup>70</sup>. Sin

embargo, existen estudios retrospectivos que han sugerido que no existen diferencias entre un periodo de 6 y de 12 meses<sup>74,75</sup>. La recomendación del panel de expertos de esta guía es la realización de una ecografía de forma semestral. Dado que el CHC en el paciente con infección por el VIH posiblemente tiene un comportamiento más agresivo y no es infrecuente la aparición de CHC de curso fatal en pacientes con ecografía previa reciente normal, habría que considerar en el futuro evaluar si estos pacientes VIH podrían beneficiarse de acortar el intervalo de tiempo entre las ecografías de cribado.

Aunque clásicamente se ha usado la determinación de la AFP como herramienta para el cribado de CHC, los datos actuales desaconsejan su uso con este propósito dada su baja sensibilidad. Así, no es infrecuente encontrar valores normales de AFP en pacientes con CHC, hecho que sucede en hasta el 56% de los casos en algunas series de pacientes VIH con CHC<sup>24</sup>.

#### **4.4. Diagnóstico**

El diagnóstico de CHC se ha basado clásicamente en la radiología, la biopsia hepática y la determinación de AFP. Como se ha comentado anteriormente el papel de la AFP en el cribado de CHC cada vez es más discutido. Del mismo modo, las últimas investigaciones sugieren que su especificidad como prueba diagnóstica podría ser menor a lo anteriormente descrito. Así, sus niveles pueden elevarse 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. Por ello, el diagnóstico del CHC debe basarse en la radiología y la histología.

El CHC puede diagnosticarse radiológicamente sin necesidad de biopsia si el patrón radiológico típico de CHC está presente. Para ello se requiere la realización de un estudio dinámico con contraste, bien una TC o RNM. 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 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 específica de 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 adicionales. En caso de que ni la TC ni la RNM muestren dicho patrón radiológico típico o den resultados discordantes entre ellas, será necesario 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. Si esta biopsia es negativa para el diagnóstico de CHC, la lesión debe vigilarse cada 3-6 meses hasta su resolución, su crecimiento o el desarrollo de un patrón radiológico típico. Si la lesión crece de tamaño pero se mantiene sin un patrón radiológico típico debe realizarse una segunda biopsia.

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 dos años 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 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. La clasificación de la *Barcelona-Clinic Liver-Cancer (BCLC)* es probablemente el sistema de estadificación más difundido, e 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<sup>72</sup>. 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.

De acuerdo a la clasificación BCLC pueden distinguirse 4 estadios (figura 2):

- Estadio A o precoz: incluye a los pacientes con función hepática preservada (estadios A y B de Child-Turcotte-Pugh [CTP]) con tumor solitario o múltiples, hasta un máximo de 3 nódulos menores o iguales a 3 cm de tamaño. La supervivencia a 5 años en este estadio se estima en el 50-75%. Estos pacientes se benefician de tratamientos potencialmente curativos y pueden, por tanto, tratarse con resección, TH o ablación percutánea. La resección del tumor es el tratamiento de elección en los CHC con función hepática preservada, ausencia de hipertensión portal significativa y bilirrubina normal, donde ha demostrado tasas de supervivencia a 5 años superiores al 70%<sup>76</sup>. Para considerar la posibilidad de TH suelen usarse los denominados criterios de Milán<sup>77</sup>, en los que se exige la presencia de un tumor único menor o igual a 5 cm o hasta 3 nódulos no superiores a 3 cm. En los últimos años se ha generado controversia sobre los resultados del TH en el paciente con infección por el VIH. Los datos nacionales del programa de TH en la población con VIH, en un análisis de 84 pacientes coinfectados VIH/VHC sometidos a TH, 15

(18%) de ellos por CHC, han mostrado una supervivencia a 5 años del 54%, significativamente inferior al 71% observado en 252 controles mono infectados por VHC<sup>78</sup>. Además, en el análisis multivariante realizado en la población global del estudio, la presencia de infección por el VIH se asoció de forma independiente con la probabilidad de muerte tras el TH. Aunque parece claro que la eficacia del TH es menor en el paciente coinfectado VIH/VHC, los resultados obtenidos siguen demostrando que es una opción terapéutica eficaz. Además, es posible que en el contexto concreto del CHC, no existan diferencias significativas en los resultados del TH. Así, dos estudios europeos han comunicado una supervivencia tras el TH cuando se efectúa por esta indicación similar a la observada en población no VIH<sup>79,80</sup>. Por último, la ablación percutánea con inyección de alcohol o por radiofrecuencia es el tratamiento de elección en aquellos casos en estadio A no candidatos a resección ni a TH. La ablación local con inyección local de alcohol consigue una tasa de necrosis del 90% en tumores < 2 cm si bien esta tasa disminuye al 70% en tumores entre 2-3 cm y al 50% en aquellos entre 3-5 cm<sup>81</sup>. Por su parte, la ablación por radiofrecuencia tiene una eficacia similar a la inyección de alcohol en tumores < 2 cm pero requiere de un menor número de sesiones y es más eficaz en tumores > 2 cm<sup>82</sup>. Un meta-análisis reciente ha confirmado que la ablación por radiofrecuencia se asocia a una supervivencia mayor que la inyección de alcohol<sup>83</sup>. Las principales desventajas de la ablación por radiofrecuencia son su mayor coste y un mayor riesgo de complicaciones de la técnica.

- Estadio B o intermedio: incluye a los pacientes en estadio A o B de CTP con CHC mayor de 3 cm o 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 en

este estadio es la quimioembolización transarterial que ha demostrado un incremento de la supervivencia<sup>84</sup>.

- 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 paliativo con el inhibidor multiquinasa sorafenib. Así, en el ensayo clínico randomizado controlado por placebo SHARP<sup>85</sup> en el que se incluyeron 602 pacientes con CHC avanzado randomizados a recibir sorafenib o placebo, un análisis intermedio demostró beneficios en términos de supervivencia a favor de sorafenib que provocaron la interrupción prematura del ensayo. Sorafenib demostró una reducción del 31% del riesgo relativo de muerte, con una supervivencia mediana de 10.7 meses frente a 7.9 meses del brazo del placebo<sup>85</sup>.
- Estadio D o terminal: incluye a los pacientes en estadio D de CTP o con un deterioro severo de su funcionalidad física y sólo se benefician de 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 de los pacientes coinfectados, la supervivencia en algunas series ha sido extremadamente baja y no ha sufrido variaciones significativas en la última década, con una mortalidad cercana al 80% de los casos y una supervivencia mediana global de sólo 3 meses<sup>24</sup>. Las razones para esta mortalidad tan dramáticamente elevada parecen claras; la gran mayoría de los pacientes coinfectados siguen diagnosticándose en estadios avanzados de la enfermedad, por lo que el porcentaje de sujetos que tienen opción de realizar tratamientos potencialmente curativos es muy bajo. Posiblemente, la baja adherencia a las estrategias de cribado

sistemático de CHC en los pacientes coinfectados con cirrosis explique parcialmente la situación actual. De hecho, sólo un tercio de los pacientes con CHC fueron diagnosticados por cribado en la anteriormente citada serie española<sup>24</sup>. Sin duda, un mayor cumplimiento de las estrategias de cribado podría propiciar un diagnóstico más precoz del actual, lo que podría traducirse en mayores opciones de indicar tratamientos potencialmente curativos y una mayor supervivencia tal y como se deriva de lo comunicado recientemente en un estudio retrospectivo internacional<sup>86</sup>.

Como se ha descrito en el apartado anterior la clasificación BCLC es el sistema pronóstico más ampliamente estudiado y validado en los pacientes con CHC<sup>72</sup>. Recientemente se ha propuesto un nuevo índice pronóstico para pacientes ambulatorios con diagnóstico de CHC, el *Model to Estimate Survival in Ambulatory CHC patients* (MESIAH) score<sup>87</sup>, que ha demostrado predecir de forma independiente el pronóstico en los pacientes coinfectados VIH/VHC con CHC<sup>88</sup>.

#### **4.7. Prevención**

La principal y posiblemente única medida de prevención frente al CHC en los pacientes coinfectados es el tratamiento de la hepatitis crónica C, dado que la erradicación del VHC con el tratamiento se ha asociado con una reducción del riesgo de CHC. Así, los datos de la cohorte GESIDA con 1599 pacientes coinfectados que recibieron tratamiento anti-VHC en 19 centros Españoles han demostrado que tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 años la consecución de respuesta viral sostenida (RVS) produjo un descenso estadísticamente significativo de la incidencia de CHC, observándose 28 casos en los 973 pacientes sin RVS y 3 casos en los 626 pacientes con RVS<sup>89</sup>. Sin embargo, la reducción del riesgo de CHC en los pacientes con RVS no parece absoluta. De hecho, en la serie española de CHC en pacientes con infección por el VIH, de los 167 casos diagnosticados en pacientes coinfectados, 13 (7.8%) se produjeron en pacientes que habían mostrado RVS

previa<sup>61</sup>. Además, la gran mayoría de estos casos se diagnosticaron más de 18 meses después de la fecha de consecución de la RVS, y en algunos de ellos, el periodo entre la consecución de la RVS y el diagnóstico fue superior a los 5 años. Este hecho justifica la recomendación de continuar con las estrategias de cribado de CHC en los pacientes con cirrosis que alcanzan RVS, dado que la posibilidad de aparición de CHC, aunque disminuye significativamente, no desaparece.

#### 4.8. Ideas claves y recomendaciones

- La incidencia de CHC está aumentando en los pacientes infectados por el VIH.
- Se recomienda el cribado de CHC en los pacientes infectados por el VIH con cirrosis (**A-I**).
- 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**).
- 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**).
- 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**).

- 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-I)**.
- La quimio-embolización transarterial es el tratamiento de primera línea en los pacientes afectados de hepatocarcinoma en estadio intermedio **(A-I)**.
- Sorafenib está recomendado en aquellos pacientes afectados de hepatocarcinoma en estadio avanzado que mantengan una función hepática preservada **(A-I)**

## 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 en su incidencia, fundamentalmente en grupos de riesgo como son los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), inmunodeprimidos y en especial, pacientes infectados por el VIH<sup>90</sup>. Actualmente el CCA se considera uno de los principales tumores no defintorios de sida (TNDS)<sup>91</sup>, con incidencia creciente, según diversas cohortes de HSH-VIH+, de 55 hasta 144 casos /100.000 pacientes año<sup>92,93</sup>. Existen datos contradictorios del efecto del tratamiento antirretroviral (TAR)<sup>91-94</sup>, sobre la aparición de dicha neoplasia.

El virus del papiloma humano (VPH) es el responsable de más del 90% de los CCA, como ocurre con el carcinoma de cérvix. La prevalencia de VPH en población general es variable, en función del grupo de edad, actividad sexual, y área geográfica, siendo África la más prevalente, con afectación aproximadamente del 30% de las mujeres jóvenes. Estas cifras de prevalencia, contrastan con las encontradas en pacientes HSH con infección por el VIH que superan el 85-90%, y están producidas por varios tipos de VPH, con predominio de alto riesgo (VPH-AR), principalmente los genotipos VPH 16, 18, 39, 51, 59<sup>95</sup>. En mujeres con infección VIH, la prevalencia varía de un 40-60%, siendo algo menor en hombres VIH+ que tienen sexo con mujeres. Entre los factores asociados a un mayor riesgo de infección por el VPH, destacan el sexo anal (aunque no es exclusivo), tabaquismo, relaciones sexuales entre varones<sup>96</sup>, y género femenino<sup>97</sup>. La infección por el VIH, bajas cifras de CD4<sup>98</sup> e infecciones por múltiples genotipos de VPH-AR<sup>99</sup>, asociados a un posible déficit de la inmunidad local,

comportan una disminución del aclaramiento de VPH y una mayor tendencia a la progresión<sup>100</sup>.

## 5.2. Clasificación de la displasia de mucosa anal.

El CCA, al igual que el cáncer de cérvix, está precedido de cambios displásicos [(Neoplasia intraepitelial anal (AIN)], localizados generalmente en la zona de transición de la mucosa anal a mucosa rectal. El VPH infecta la membrana basal de mucosa anal no intacta provocando cambios celulares que, se resuelven generalmente de forma espontánea entre 6 y 18 meses, aclarando el VPH. En otras ocasiones, sobre todo con genotipos de VPH-AR, la infección persiste durante años, y las lesiones displásicas progresan hasta desarrollar cáncer.

En cuanto a la clasificación citológica de mucosa anal se emplea la de Bethesda<sup>101</sup>, que clasifica las citologías en: normal o sin cambios celulares; células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS); 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. Igualmente los resultados de las biopsias de la mucosa anal se clasifican como: normal; neoplasia intraepitelial anal de grado I o leve (AIN-I); de grado II o moderado (AIN-II); grado III o grave (AIN-III), o carcinoma invasivo<sup>102</sup>. El término carcinoma "*in situ*", es sinónimo de AIN-III, ya que afecta a toda la extensión de la mucosa anal, dejando el término cáncer, cuando penetra la membrana basal. Existe una tendencia a considerar las lesiones histológicas en: bajo grado (low grade, LGAIN) para las AIN-I y de alto grado (high grade, HGAIN) para las AIN-II o AIN-III. Recientemente se está empelando la nomenclatura de Bethesda para las lesiones anogenitales revisada en 2012, incluyendo la P16 para la definición de alto grado. De ahí que se utilicen las siguientes abreviaturas LSIL (AIN-I) y HSIL (AIN-II, AIN-III)<sup>103</sup>. Se aconseja evitar, en lo posible,

términos tipo "neoplasia", "cáncer", o incluso "pre-cáncer", utilizando mejor cambios celulares, o displasia de alto o bajo grado.

### **5.3. Cribado de carcinoma de canal anal**

El objetivo del cribado del CCA, es la detección y tratamiento precoz de las lesiones de alto grado (AIN-II/III, o HGAIN). Por el momento, no existen estudios comparativos que hayan demostrado evidencia de que el tratamiento precoz prevenga el CCA, por lo que las recomendaciones están basadas en la similitud relativa con el despistaje del cáncer cervical y en la amplia experiencia acumulada por diferentes grupos. Sin embargo, si se ha comprobado, en algunas series, la escasa progresión a CCA en aquellos tratados previamente de HGAIN<sup>104</sup>.

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 ciega y tacto rectal; anoscopia de alta resolución (AAR) en los casos con displasia en la citología, para localizar lesiones y tomar biopsia/s y tratamiento local y seguimiento de las lesiones HGAIN / HSIL demostradas en la/s biopsia/s.

#### **5.3.1. Inspección, tacto rectal y toma de citología.**

El tacto rectal y la visualización directa del área perianal, con luz suficiente, deberían de estar incluidos siempre en el cribado, puesto que permiten, por un lado en ocasiones ayudar al diagnóstico de CCA ante una masa, úlcera, o rigidez de las paredes del canal anal y por otro, evidenciar la existencia de fisuras, hemorroides, condilomas u otra patología. En caso de no disponer tampoco de AAR está indicada la biopsia quirúrgica bajo anestesia. Por último y no menos importante, preguntar sobre dolor o sangrado perianal, con o sin relaciones sexuales, condilomas u otras infecciones de transmisión sexual nos ayudará en el diagnóstico.

La citología es la técnica recomendada para el despistaje de lesiones displásicas de mucosa anal de alto grado que son subsidiarias de tratamiento. 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 rectal, y sin usar lubricante. Se introduce a 2 cm, un cepillo de plástico, que tras unos 6-8 movimientos rotatorios en sentido de las agujas del reloj, contra las paredes del canal anal, se extrae, y se deposita en el medio de transporte donde se agita unos 15-20 segundos.

La citología mediante medio líquido es la técnica que se está utilizando en la detección de displasia anal, las ventajas que aporta frente a la técnica de Papanicolau son fundamentalmente dos: reduce la contaminación fecal bacteriana y evita resultados artefactados por su secado con el aire, además de permitir la determinación de VHP<sup>105</sup>. La citología anal con resultado HSIL para detectar HGAIN en biopsia tiene una alta sensibilidad (70-95%), especificidad y valor predictivo positivo, superiores al 80%, como ocurre con el cérvix; pero en caso de resultados con ASCUS o LSIL su especificidad es baja (30-50%). La sensibilidad de la citología aumenta en pacientes con linfocitos CD4 <400 células/uL, mayor número de cuadrantes afectados, o presencia de HGAIN previo<sup>106</sup>.

En conclusión, recomendamos el despistaje de HSIL y/o CCA mediante citología anal, junto a inspección y tacto rectal, en pacientes VIH HSH, y mujeres con diagnóstico previo de carcinoma de cérvix o de displasias de alto grado (CIN-II/ CIN-III), o ante la presencia de condilomas.

### **5.3.2. Anoscopia de alta resolución y toma de biopsias**

La AAR sirve para localizar y confirmar áreas sospechosamente afectas en la citología<sup>107</sup>. Consiste en visualizar con un colposcopio ginecológico (al que llamaremos AAR), la zona de transición entre el epitelio escamoso-anal y columnar-rectal, y

mediante tinción de ácido acético al 3-5%, buscar áreas que adquieran una coloración acetoblanca, en ocasiones grisácea, engrosada, con alteraciones vasculares. Una vez identificadas como posibles lesiones, se tiñen con lugol, tras lo cual si adquieren un tono amarillo, o pardo-amarillento, confirmamos la sospecha de displasia. Estas son las áreas a biopsiar, generalmente múltiples, lo que aumenta la sensibilidad, y localiza mejor las zonas a tratar. Las biopsias se toman con pinzas tipo baby-forceps, y el pequeño sangrado se cauteriza con solución de Monsel (sulfato ferroso), o barras de plata.

La AAR es una técnica sencilla de realizar, cuyo inconveniente fundamental es la necesidad de medios técnicos, personal, espacio y tiempos adecuados. Precisa dos personas y no menos de 30 minutos por procedimiento. Su curva de aprendizaje es lenta, siendo recomendable participar en programas de formación y entrenamiento con expertos. Las complicaciones suelen ser generalmente leves, aunque en ocasiones moderadas. El dolor y sangrado leve en la semana posterior, son las más frecuentes. El síncope o sangrado importante durante la exploración son afortunadamente excepcionales. Con la experiencia, la sensibilidad del explorador para localizar áreas displásicas va mejorando, disminuyendo los porcentajes de biopsias no válidas.

En diferentes series de HSH, más del 60% de las citologías son anormales, pero dada la baja rentabilidad que presentan para diagnosticar HGAIN (AIN-II/III), se están estudiando marcadores subrogados que mejoren los resultados y limiten el número de AAR. En base a que la sensibilidad de la citología es variable, siendo en ocasiones baja, determinados autores proponen asociar la PCR del VPH-AR a la citología y así conseguir aumentar la sensibilidad para diagnosticar HSIL y/o CCA en HSH VIH positivos<sup>108</sup>, en aquellos pacientes con citología de significado incierto o ASCUS<sup>109</sup>, y en HSH VIH negativos<sup>110</sup>. Dada la alta prevalencia del VPH en la mayoría de cohortes de pacientes HSH VIH positivos, la detección de VPH-AR, estaría indicada para investigación o estudios de seguimiento viral. Otros marcadores biológicos subrogados

en displasia anal, como la detección por técnica dual P16 y de Ki-68 sobre las muestras, pueden mejorar la selección de candidatos a AAR<sup>111</sup>.

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

En la Figura 3 se representa el algoritmo de despistaje y seguimiento de lesiones displásicas de mucosa anal.

#### **5.4. Tratamiento y seguimiento de lesiones de alto grado.**

Ante el diagnóstico de lesión anal de alto grado está indicado 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 de alto grado comparten dos características: tener eficacia moderada, y necesitar re-tratamientos, por una tasa elevada de recidivas. Podemos clasificarlos en aquellos aplicados por el médico en la consulta, o el propio paciente. Una vez tratada la lesión de alto grado, debe repetirse la AAR para toma de biopsia antes de 6 meses, en caso de lesión de bajo grado (AIN 1) o normalidad repetirla en un año.

##### **5.4.1 Tratamientos ablativos.**

###### Coagulación mediante infrarrojos

También se le conoce como 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 HGAIN previamente localizadas, ya sean únicas o multifocales. En la misma posición que para la AAR, y aplicando previamente crema

de lidocaina al 5%, se coloca el AAR y se localizan las áreas y bordes a tratar. Se anestesia con lidocaina 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 semanas<sup>112</sup>. Debe evitar sexo anal receptivo durante unos catorce días. Se recomienda repetir la exploración entre 3-6 meses posteriores, para valorar recurrencias y necesidad de re-tratamiento. En un estudio de cohortes retrospectivo de HSH, VIH positivos y negativos, se comprobó que la tasa de recurrencias era 1,9 veces mayor en VIH+, con porcentaje de pacientes libres de enfermedad al final del seguimiento del 82% en VIH+ y de 90% en VIH-<sup>113</sup>.

La electrocauterización con AAR, es una técnica ambulatoria que se emplea en HSIL extensa y multifocal cuyos datos publicados proceden de dos hospitales americanos<sup>114,115</sup> y uno holandés<sup>116</sup>. En uno de ellos se valoraba la efectividad de la técnica en 230 HSH seguidos durante año y medio. Los resultados mostraron que el 83% de los VIH negativos estaban libres de enfermedad al finalizar el seguimiento frente al 69% de los VIH positivos. Ningún paciente desarrolló estenosis o incontinencia<sup>114</sup>. En otro de ellos se comparaba la electrocauterización frente al tratamiento tópico con 5-Fluoracilo (5-FU) o Imiquimod, y encontraron menor tasa de efectos adversos y mejor respuesta (53% vs 21%, respectivamente) con la electrocauterización que con sus comparadores. En cuanto a las recurrencias, todos los grupos excedían el 50%. El inconveniente principal es la formación de humo que puede aerosolizar el VPH<sup>116</sup>.

#### Otras técnicas ablativas

La fulguración con láser de CO<sub>2</sub>, 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 con serología positiva frente al VIH. Es más cara que la coagulación por infrarrojos, y tampoco existen estudios comparativos. Produce humo y puede aerosolizar el VPH<sup>117</sup>. 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, sobre todo en pacientes con lesiones extensas y seropositivos<sup>117</sup>

### Exéresis quirúrgica

Está indicada ante una sospecha no confirmada de CCA. Igualmente estaría indicada en aquellos casos de lesiones muy extensas, que ocupen toda la circunferencia del canal anal y que se sospeche que los métodos ablativos no sean suficientes. El tratamiento sólo quirúrgico de las HGAIN es controvertido debido a sus frecuentes recidivas, eficacia incompleta y complicaciones asociadas a la escisión, por lo que algunos autores no lo consideran un tratamiento adecuado en lesiones muy extensas o multifocales<sup>112</sup>; incluso otros han sugerido no intervención y realizar seguimiento estrecho para detectar progresión a carcinoma<sup>118</sup>. En cuanto a la combinación de exéresis quirúrgica y empleo de infrarrojos en pacientes con HSIL se han obtenido buenos resultados con una tasa de curación al finalizar el período de seguimiento del 78%, y de progresión a carcinoma del 1.2%<sup>119</sup>.

#### 5.4.2- Tratamientos médicos

Por regla general, el empleo de medicamentos tópicos se limita a lesiones extensas, y con la finalidad de retrasar, disminuir o evitar la progresión de las mismas. Otras veces se emplean como tratamiento 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 tener capacidad para producir fenómenos inflamatorios limitantes<sup>112</sup>.

El 5-FU, es un antimetabolito que interfiere la síntesis de DNA y RNA. No está aprobado para el tratamiento de neoplasia intraepitelial anal, ni patología genital<sup>112</sup>. Produce quemaduras importantes, por lo que su aplicación tiene que ser supervisada en caso de lesiones externas (condilomas), o con visión directa (anoscopia) para las internas. Se aplica en ciclos de 5 días de tratamiento, dos veces al día, seguido de 9 días de descanso, durante 8-16 semanas.

El Imiquimod es un fármaco que se emplea con mayor frecuencia, de aplicación tópica con actividad antiviral y antitumoral, que ejerce un efecto inmunomodulador por incremento en la actividad de los receptores *Toll-like*<sup>120</sup>. Se lo aplica el/la propio/a paciente, tres días en semana, al acostarse, mediante un dedil o una jeringuilla de insulina, durante 12 a 16 semanas. Puede emplearse como tratamiento de elección en HSIL (HGAIN) multifocal o extensa, o como adyuvante de otras técnicas<sup>118-117</sup>. Hay múltiples pequeños estudios que demuestran su eficacia en el tratamiento de HSIL, con tasas de curación superiores al 60%<sup>121</sup>.

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. Los datos sobre la efectividad de este tratamiento en AIN han sido obtenidos de un único estudio compuesto por 54 pacientes de los cuales el 65% eran VIH positivos. En este se encontró que el 73% de las AIN-I y 71% AIN-II/III no progresaron a carcinoma y que tuvieron mejor respuesta aquellos pacientes con dos o menos lesiones<sup>122</sup>. El cidofovir es un agente empleado como tratamiento para la infección por citomegalovirus (CMV), que ha demostrado eficacia en el condiloma anogenital<sup>123</sup>. Su aplicación en HSIL asociadas al VPH perianal ha sido recientemente estudiado con resultados similares a los de otros tratamiento tópicos<sup>124</sup>.

### **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, y a diferencia de las vacunas del VPH, disponible en el mercado, protege frente a todos los genotipos y frente a otras enfermedades de transmisión sexual<sup>125</sup>. 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 este<sup>126</sup>.

### 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 cáncer anal incluye la administración de la vacuna del VPH. A principios de febrero de 2011 se publicaron los resultados de un ensayo clínico (EC) de la vacuna tetravalente del VPH (VPH-q) que comparaba su efectividad en la aparición de condilomas y de neoplasia escamocelular entre HSH y heterosexuales seronegativos; encontrándose mayor efectividad en el grupo de heterosexuales (92 frente a 72%). En cuanto a la seroconversión, ésta fue del 90% y la protección frente a la aparición de condilomas y de CCA, en el análisis por protocolo, del 100%<sup>127</sup>. Por otra parte, se han publicado datos de otro EC, pero esta vez en mujeres seronegativas, sobre la efectividad de la vacuna VPH-q en la aparición de lesiones displásicas anales y cervicales, con excelentes resultados y eficacia similar en la prevención de lesiones displásicas de ambas mucosas<sup>128</sup>. Finalmente en población seronegativa, y también en 2011, se conocieron los resultados sobre eficacia de otro EC de la vacuna VPH-q que incluía sólo a HSH, en el que se halló una efectividad en la prevención de AIN y CCA

asociados a los genotipos 6, 11, 16 y 18, del 50,3 % en el análisis por intención de tratar y del 77,5% en el análisis de eficacia por-protocolo<sup>129</sup>.

En pacientes VIH se han publicado sólo dos EC de vacuna del VPH uno en niños<sup>130</sup>, y otro en hombres adultos<sup>131</sup>, con resultados similares en cuanto a seguridad y seroconversión cercana al 100%. En estos trabajos no se analizó el efecto de la vacuna sobre la aparición de CCA.

Por último, señalar que la eficacia a largo plazo de la vacuna depende de la respuesta de la células B memoria y de los anticuerpos. Su capacidad inmunogénica es dependiente del género, así los hombres en comparación con las mujeres a los 24 meses de la administración de la tercera dosis, presentan una pérdida más rápida y acentuada del título de anticuerpos de hasta el 40% frente a los genotipos del VPH 6, 11, y 18. Este fenómeno en el género masculino traduciría una falta de protección a largo plazo de la vacuna en la aparición de CCA<sup>132</sup>. Por otra parte, en mujeres se ha constatado que a los 24 meses de la administración de la vacuna VPH-q la respuesta de las células B memoria frente al genotipo VPH 16 era del 67% y frente al VPH 18 del 53%<sup>133</sup>. En hombres no hay datos en relación a este parámetro.

En resumen, se recomienda la vacunación de hombres y mujeres de 12 a 26 años, preferiblemente antes del inicio de sus relaciones sexuales.

## 5.6. Ideas claves y recomendaciones

- El CCA es uno de los TNDS más frecuentes en pacientes VIH, principalmente en HSH y mujeres con displasia cervical previa.
- El cribado de lesiones anales displásicas y/o carcinoma anal en pacientes VIH tiene una buena relación coste-beneficio (**B-II**).

- La visualización del área perianal, seguida de tacto rectal, es suficiente para el diagnóstico de CCA, en caso de no disponer de otros métodos de despistaje.
- La citología, junto con el tacto rectal, representa en la actualidad el método de despistaje de lesiones preneoplásicas y/o carcinoma anal (**B-II**).
- Se recomienda realizar una citología anal anual a HSH, mujeres con displasias de cérvix, y pacientes con condilomas genitales e infección por el VIH.
- La AAR y toma de biopsia, está indicada en los casos de citologías patológicas: ASCUS, LSIL, HSIL.
- El tratamiento está indicado en las displasias de alto grado (HGAIN: AIN-II/III) y en el CCA (**B-II**).
- Para el tratamiento de las HGAIN, se recomienda generalmente la coagulación por infrarrojos, aunque existen diferentes opciones, incluso aplicables por el propio paciente (**B-II**).
- El método más rentable para prevenir la infección por VHP y la progresión de las displasias asociadas, sería la combinación del uso del condón y vacunación del VPH (**B-III**)

## 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 VIH. Además, desde los inicios de la epidemia se han diagnosticado, aunque de forma escasa, otras neoplasias que tampoco son indicativas de inmunodeficiencia y que no siempre tienen origen viral. Estos tumores, en ocasiones, se comportan de forma más agresiva por la coexistencia de la infección por VIH, aparecen en edades más tempranas o tienen una incidencia más elevada aunque no presente significación estadística con respecto a la observada en la población general no infectada por el VIH. La utilización de TAR y de los tratamientos adecuados para cada tumor, puede, sin embargo, asociarse con un buen pronóstico dependiendo del tipo de tumor, su estadio y las comorbilidades asociadas<sup>134</sup>.

Algunos 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 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<sup>2,20,134</sup>.

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 y vulva y vagina) y se expondrán sus características en la población con infección por VIH comparadas con la población general así como las medidas de despistaje que deben llevarse a cabo para prevenir su desarrollo.

### 6.1. Carcinoma de mama

El carcinoma de mama es, en la actualidad, la neoplasia más frecuente en mujeres tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. 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 VIH, no conduce a un aumento en los casos diagnosticados de esta neoplasia. En varias series que estudian TNDS<sup>6,135</sup> y en el meta-análisis de Shiels et al<sup>20</sup> 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. Un interesante estudio de casos-controles de Hessol et al<sup>136</sup> ha encontrado que esta baja incidencia está específicamente ligada a las variantes de VIH con tropismo CXCR4. Este receptor es esencial para la reparación tisular y con frecuencia lo expresan también las células hiperplásicas o neoplásicas de la mama, por lo que su presencia podría tener un cierto papel protector, aunque se necesitan más estudios para confirmar este punto.

Desde el punto de vista clínico y evolutivo los resultados de los trabajos son contradictorios, si bien en la mayoría de las ocasiones son tumores pobremente diferenciados con frecuente afectación bilateral y metástasis desde el momento del diagnóstico. Por ello el comportamiento del tumor es muy agresivo y la evolución de las pacientes es peor con una supervivencia menor a la observada en las mujeres VIH negativas para el mismo grupo de edad<sup>137</sup>. El estudio que más información aporta es el publicado por Cubasch et al<sup>138</sup> en el que se compara de forma prospectiva la evolución de 151 mujeres con infección por VIH y cáncer de mama con 614 sin infección por VIH. 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 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  $\text{mm}^3$  y la influencia del TAR no se pudo definir porque sólo el 16% de la enfermas estaban en tratamiento.

Dado que no existe un riesgo mayor que en la población general, la detección precoz se basa, al igual que en el resto de las mujeres, en la autoexploración mamaria y, fundamentalmente, en la realización de mamografía con una periodicidad que difiere según los países<sup>139</sup>. Así por ejemplo, según la *American Cancer Society* se debe hacer anualmente a partir de los 40 años y según el *National Health Service* cada 3 años en el rango de edad comprendido entre los 47 y los 73 años. 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.

Actualmente se considera que el cáncer de mama en realidad comprende un grupo de enfermedades diferentes, definidas por distintas forma genéticas expresadas por el tumor. La decisión terapéutica depende por tanto del subtipo de cáncer de mama y de la extensión de la enfermedad. No existen ensayos clínicos realizados específicamente en pacientes con cáncer de mama e infección por VIH, e incluso la infección por VIH ha sido criterio de exclusión en algunos estudios. Con esta salvedad, en general se acepta que el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama no debe ser diferente del de la pacientes no infectadas, particularmente si la infección está controlada. En tumores localizados, debe realizarse cirugía, radioterapia y/o quimioterapia con fines curativos<sup>137-140</sup> y en pacientes con enfermedad avanzada la decisión terapéutica debe hacerse de forma individualizada. El tratamiento en las pacientes con CD4+ muy bajos (26% en la serie de Cubasch et al<sup>138</sup>) representa un problema especial porque son las que tienen el tumor más agresivo. Al igual que en el caso de otros TNDS, hay que iniciar TAR de forma precoz.

### 6.1.1. Ideas claves y recomendaciones

- Las recomendaciones para el despistaje del cáncer de mama son las mismas que las que se aplican a la población general.
- 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**)
- La utilización conjunta de TAR y del tratamiento específico de la neoplasia, según su estadificación y comorbilidades, ha hecho que el pronóstico de las pacientes con infección por el VIH y cáncer de mama sea similar al de la población no infectada.
- El tratamiento del tumor debe ser el mismo que el empleado en la población general iniciando TAR de manera precoz (**A-II**)

### 6.2. Carcinoma de próstata

El carcinoma de próstata es, en España, el primer tumor en frecuencia entre los varones. 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, los resultados de los estudios, al igual que en el caso del carcinoma de mama, han sido contradictorios y en algunos incluso se ha llegado a observar una asociación inversa entre la presencia VIH y el carcinoma de próstata con una disminución en la incidencia del 30% respecto a la población general<sup>20,141</sup>. La razón de esta disminución es incierta y se ha especulado que podría ser por reducción de los niveles de andrógenos. Según Shiels

et al<sup>141</sup> la explicación más sencilla de esta aparente disminución es la menor frecuencia de determinación de PSA en los varones infectados por el VIH. Por el contrario, Hsiao W et al<sup>142</sup> en un estudio retrospectivo en pacientes a los que se había realizado una biopsia de próstata encontraron una asociación significativa entre la infección por VIH y la presencia de carcinoma, si bien el nivel de PSA y el estadio del tumor fueron similares en ambos grupos.

Las manifestaciones clínicas son las mismas que presenta la población VIH negativa y generalmente el tumor se diagnostica en estadios precoces por la realización de un tacto rectal y/o la determinación de PSA en pacientes sin gran inmunodepresión y recibiendo TAR.

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<sup>143</sup>.

Un aspecto particularmente más controvertido tanto en varones VIH positivos como negativos, es decidir si realizar sistemáticamente PSA a todos a partir de los 40-50 años ya que en ocasiones puede conducir al sobre-diagnóstico de tumores que nunca darían manifestaciones clínicas. En 2 estudios aleatorizados diseñados específicamente para evaluar la eficacia y el impacto del PSA en la mortalidad por cáncer de próstata, el PLCO<sup>144</sup> y el ERSPC<sup>145</sup>, tras 13 y 11 años de seguimiento se observó que, si bien hubo una mayor incidencia de cáncer de próstata en el grupo de varones en los que se realizó despistaje, no existieron diferencias significativas en la mortalidad 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. Aunque el PSA se considera patológico cuando es superior a 4

ng/mL, la indicación de biopsia prostática debe matizarse en función de la edad del paciente, el volumen prostático y los antecedentes familiares, y se debe realizar siempre que el tacto rectal sea patológico.

La estadificación y el tratamiento del cáncer de próstata en los varones con infección por el VIH deben ser similares a lo recomendado para la población general<sup>139</sup>. En tumores localizados se indicará un tratamiento radical con intención curativa mediante prostatectomía radical, o radioterapia radical (con o sin deprivación androgénica concomitante). En enfermedad avanzada el tratamiento estándar es la deprivación androgénica, y posteriormente, en pacientes con enfermedad resistente a las maniobras de castración, existen en la actualidad nuevos tratamientos con maniobras hormonales, agentes específicos contra las metástasis óseas y esquemas de quimioterapia que han aumentado la supervivencia de los pacientes.

#### **6.2.1. Ideas claves y recomendaciones**

- La aparente disminución de incidencia de carcinoma de próstata en algunas series de pacientes VIH positivos, podría deberse a una menor frecuencia de determinación de PSA
- No existen datos clínicos que avalen unas medidas diferentes a las empleadas en la población general para la detección del carcinoma de próstata. Se recomienda por tanto 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 PSA cada 2-4 años para prevenir el carcinoma de próstata teniendo en cuenta las posibles complicaciones de la biopsia posterior (**B-II**)
- 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 VIH y cáncer de próstata, colon sea similar al de la población no infectada.

- Las recomendaciones terapéuticas en lo que se refiere a cirugía, radioterapia y quimioterapia de los tumores de próstata son las mismas que las empleadas en la población general (**A-III**)
- En los estadios localizados, el tratamiento debe hacerse con intención radical mediante cirugía o radioterapia (con o sin hormonoterapia concomitante). El tratamiento de los estadios avanzados se basa en la deprivación androgénica. Existen tratamientos para la enfermedad que progresa tras la castración, que tienen impacto positivo en la supervivencia global (**A-II**).

### 6.3. Cáncer de colon

El cáncer de colon es el tercero en frecuencia en los varones, detrás del cáncer de próstata y el de pulmón y en las mujeres es el segundo, detrás del 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. 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.

Yeguez et al<sup>146</sup> han publicado una serie que describe 12 pacientes (9 varones y 3 mujeres) con una edad media de 41 años. El tumor más frecuente fue el adenocarcinoma y el diagnóstico se hizo en la mayoría de las ocasiones (5 de 6) en situación clínica muy evolucionada y con metástasis. También Nayadu et al<sup>147</sup>

concluyen que existen evidencias clínicas para afirmar que el carcinoma de colon se presenta antes y de forma más agresiva en la población con infección por el VIH y recomiendan considerar la propia infección como un factor de riesgo añadido para su desarrollo.

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). Se debe realizar una sigmoidoscopia cada 5 años con detección de sangre oculta en heces cada 3 años o colonoscopia cada 10 años. Se aconseja continuar realizándolas mientras la expectativa de vida es superior a 10 años. Las recomendaciones en la población con infección por VIH son similares a las de la población general<sup>139</sup> si bien algunos grupos recomiendan iniciar el despistaje a partir de los 40 años. Son necesarios más estudios para determinar si la infección VIH puede considerarse, al igual que en el cáncer de pulmón un factor de riesgo añadido para el desarrollo de cáncer de colon.

La figura 4 muestra en forma de algoritmo la actitud a seguir para el despistaje del cáncer de colon en la población con infección por VIH.

### 6.3.1. Ideas claves y recomendaciones

- Debe realizarse despistaje de cáncer de colon a los pacientes con infección por VIH mayores de 40 años que tengan otros factores asociados (enfermedad inflamatoria intestinal o antecedentes familiares de cáncer de colon). Se realizará una colonoscopia a los pacientes que presentan una prueba de detección de sangre oculta en heces positiva (**B-II**)
- El tratamiento del carcinoma colorrectal en pacientes con infección por VIH deben 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 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 VIH<sup>148</sup>. 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 precoz<sup>149</sup>. 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, tanto la tetravalente (serotipos 6, 11, 16 y 18) como la bivalente (serotipos 16 y 18) para prevenir el desarrollo de carcinoma de cérvix, de ano y de vulva y vagina.

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 inmunodepresión<sup>150</sup>. 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 claves 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**)
- Para las mujeres con infección por VIH sería recomendable la administración de la vacuna frente al VPH, tanto la tetravalente (serotipos 6, 11, 16 y 18) como la bivalente (serotipos 16 y 18) para prevenir el desarrollo de carcinoma de cérvix, de ano y de vulva y vagina. La utilización de la tetravalente 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**).

## 7. USO DE TAR EN PACIENTES CON TNDS

El TAR es un pilar fundamental en el tratamiento de pacientes con infección por el VIH con SK o LNH, de hecho se ha producido una disminución drástica de la incidencia de estas patologías tras la generalización del mismo<sup>6</sup>. 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 fallecimiento<sup>3-5</sup> y no se objete el TAR como prevención de TNDS e incluso sea un factor de confusión<sup>151,152</sup>. Sin embargo, en análisis de grandes cohortes el CV detectable y un recuento bajo de linfocitos CD4 se asocia a un mayor riesgo de algunos TNDS<sup>153,154</sup>. En el estudio SMART se evidencia una mayor incidencia de neoplasias en la rama de tratamiento diferido<sup>155</sup>. El estudio ANRS C04<sup>156</sup> demostró que tener unos linfocitos CD4  $<500/\text{mm}^3$  incrementaba el riesgo de cualquier tipo de cáncer, menos el CCA que mostraba mayor riesgo cuanto más tiempo el recuento de linfocitos CD4 estuviera por debajo de  $200/\text{mm}^3$ . 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 con un menor riesgo de TDS sino también de muchos TNDS sobre todo los que se asocian a infecciones virales crónicas<sup>35,14</sup>. Por otra parte, los pacientes con un TNDS que son sometidos a quimioterapia o radioterapia tienen un riesgo de inmunodepresión y de disminución del recuento de los linfocitos CD4<sup>157-160</sup>; este hecho ya justificaría el inicio de TAR en pacientes con TNDS que van a iniciar tratamiento con quimioterapia o radioterapia. En resumen, en los pacientes con TNDS que no estén en TAR se recomienda como consideración general, iniciar éste tan pronto como sea posible.

Al diseñar la pauta de TAR en pacientes con un TNDS que van a ser sometidos a tratamiento quimioterápico 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 antineoplásicos<sup>56,161-163</sup>. En oncología las interacciones son particularmente importantes dada la inherente

toxicidad de esos fármacos y el estrecho margen terapéutico<sup>164</sup>. 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 con los FARV puede afectar tanto a la eficacia como al perfil de toxicidad<sup>162</sup>. 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<sup>165</sup>.

Entre los FARV, son los IP/r 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 quimioterapia y que reciben IP/r que en los que reciben ITINAN<sup>166</sup>. 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 vinblastina<sup>167-169</sup>. Algunos IP/r y la rilpivirina alargan el QT lo que podrían potenciar este efecto cuando se usan con muchos fármacos anticancerosos<sup>56</sup>. En un estudio recientemente comunicado los IP/r presentaron mayor toxicidad, más interacciones y menor eficacia virológica que los ITINAN o raltegravir (RAL)<sup>170</sup>. Por todo ello, los IP/r deben evitarse a ser posible en los pacientes que van a ser sometidos a quimioterapia y en general evitar aquellos FARV en los que son previsibles una suma de toxicidades. Actualmente 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 quimioterapia<sup>171</sup>.

### 7.1. Profilaxis de IO en pacientes con infección por el VIH y neoplasias

La quimioterapia y la radioterapia incrementan el riesgo de infección tanto por la mielosupresión que producen como por la disminución del recuento de linfocitos CD4<sup>158,160</sup>. A esto se añade la propia infección por el VIH y los fármacos usados para tratar las complicaciones del mismo. Todos estos factores hacen que el paciente con infección por el VIH y cáncer tenga un riesgo añadido de IO<sup>172</sup>. Se recomienda profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* en aquellos pacientes con menos de 200 cells/ $\mu$ L y debería ser considerado con recuento de CD4 más elevado en pacientes que van a iniciar quimioterapia o radioterapia<sup>173</sup>. El fármaco de elección es sulfametoxazol-trimetoprim, el cual reduce también el riesgo de otras infecciones, como toxoplasmosis, salmonelosis o neumonías bacterianas<sup>174,175</sup>. El resto de profilaxis se hará siguiendo las recomendaciones actualmente en vigor tanto en población VIH<sup>123</sup> como en población general<sup>176-179</sup>.

### 7.2. Ideas claves y recomendaciones

- En pacientes con TNDS que no estén en TAR, éste ha de empezarse tan pronto como sea posible (**A-III**).
- Se recomienda valorar las posibles interacciones entre los FARV y la terapia antineoplásica (**B-I**).
- Los IP/r 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 quimioterapia (**B-II**).
- Se recomienda profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con un recuento de CD4 menor de 200 cells/ $\mu$ L (**A-I**) y se debe considerar en

pacientes con mayor número de CD4 en todos los pacientes que vayan a iniciar tratamiento con quimioterapia (**B-II**).

## 8. CONCLUSIONES

Existe un aumento de los TNDS en los pacientes con infección por VIH. Estas neoplasias constituyen un grupo muy heterogéneo y comparten una serie de características comunes importantes a la hora de establecer un pronóstico y una actitud terapéutica<sup>20,134,180-183</sup>. Habitualmente aparecen en edades más tempranas que en la población general y su presentación suele ser atípica, con grandes masas tumorales o metástasis en el momento del diagnóstico. Su progresión es rápida, con alta tasa de recidivas y manejo difícil, lo que condiciona un peor pronóstico<sup>184-186</sup>. Su origen es multifactorial, y dentro de los posibles mecanismos implicados en esta génesis hay que considerar varios factores<sup>20,184,187</sup>: el propio VIH, la coinfección por virus oncogénicos y la inmunodepresión. Una carga viral indetectable y unos linfocitos CD4+ superiores a 500/mm<sup>3</sup> son factores protectores frente al desarrollo de neoplasias. Los TNDS más frecuentes son los relacionados con la infección por el VPH, como el CCA, el CP, el CHC y el LH.

El mejor tratamiento es la prevención por lo que es conveniente identificar los individuos susceptibles de padecer un TNDS y planificar estrategias que eviten su aparición. Cuando esto no es posible, el esquema general de tratamiento se basa en 3 pilares fundamentales: el tratamiento de la propia neoplasia, que variará según la naturaleza de la misma y que no debe ser diferente al utilizado en la población general con el mismo tipo de neoplasia; el uso de TAR de la forma más precoz posible intentando evitar los FARV que más interaccionen los tratamientos antineoplásicos, y la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades oportunistas<sup>184,187</sup>.

## 9. TABLAS

**Tabla 1. Fuerza de las recomendaciones y calidad de evidencias según los criterios de la *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* modificados<sup>8</sup>**

### **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.

**Tabla 2. Signos y síntomas según el crecimiento y la extensión del cáncer de pulmón. Modificada de Sánchez de Cos Escuín, J. Carcinoma broncogénico: epidemiología, factores etiológicos y manifestaciones clínicas<sup>47</sup>**

CRECIMIENTO ENDOBRONQUIAL	CRECIMIENTO PERIFÉRICO DEL TUMOR	EXTENSIÓN POR CONTIGÜIDAD O POR METÁSTASIS GANGLIONAR	EXTENSIÓN A DISTANCIA
<p>Tos</p> <p>Hemoptisis</p> <p>Sibilancias y estridor</p> <p>Disnea</p> <p>Neumonitis postobstructiva</p>	<p>Dolor torácico</p> <p>Tos</p> <p>Disnea</p> <p>Absceso pulmonar</p>	<p>Obstrucción vía aérea central</p> <p>Disfagia</p> <p>Disfonía</p> <p>Disnea</p> <p>Síndrome de Horner</p> <p>Síndrome de Pancoast</p> <p>Síndrome de vena cava superior</p> <p>Taponamiento cardíaco</p> <p>Arritmia</p> <p>Derrame pleural</p>	<p>Dolor óseo</p> <p>Dolor abdominal</p> <p>Síndrome constitucional</p> <p>Ictericia</p> <p>Focalidad neurológica</p> <p>Cefalea</p> <p>Convulsiones</p>

**Tabla 3. Evaluación inicial ante la sospecha de cáncer de pulmón<sup>48</sup>**

<b>EVALUACIÓN INICIAL ANTE LA SOSPECHA DE CÁNCER DE PULMÓN.</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Historia clínica completa.</li><li>- Exploración física.</li><li>- Evaluación analítica (incluyendo hemograma y bioquímica completa).</li><li>- Evaluación de la función pulmonar.</li><li>- Pruebas de imagen: TC torácico/PET-TC.</li><li>- Estudio de afectación a distancia (si existe sospecha clínica).</li><li>- Estudio y tratamiento de síndromes paraneoplásicos (si existe sospecha clínica).</li></ul>

**Tabla 4. Clasificación TNM. Modificado de Sánchez de Cos J et al. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón<sup>52</sup>**

<p><b>T. Tumor primario</b></p>	<p><b>Tx:</b> tumor primario que no puede ser evaluado.</p> <p><b>T0:</b> sin evidencia de tumor primario.</p> <p><b>Tis:</b> carcinoma in situ.</p> <p><b>T1:</b> tumor <math>\leq</math> 3 cm de diámetro mayor, rodeado por parénquima pulmonar o pleural visceral sin evidencia broncoscópica de invasión de bronquio principal.</p> <p style="padding-left: 40px;">T1a: tumor <math>\leq</math> a 2 cm de diámetro mayor.</p> <p style="padding-left: 40px;">T1b: tumor <math>&gt;</math> a 2 cm pero <math>\leq</math> a 3 cm de diámetro mayor.</p> <p><b>T2:</b> tumor <math>&gt;</math> 3 cm pero <math>\leq</math> 7 cm de diámetro mayor +/- afectación de bronquio principal a 2 cm o más de la carina principal, invasión pleura visceral, atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a región hiliar sin afectación pulmonar total.</p> <p style="padding-left: 40px;">T2a: tumor <math>&gt;</math> 3 cm o <math>\leq</math> 5 cm de diámetro mayor.</p> <p style="padding-left: 40px;">T2b: tumor <math>&gt;</math> 5 cm o <math>\leq</math> 7 cm de diámetro mayor.</p> <p><b>T3:</b> tumor <math>&gt;</math> 7 cm de diámetro mayor o de cualquier tamaño que invada pared torácica, diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal o tumor a menos de 2 cm de carina principal, sin invadirla o atelectasia o neumonitis obstructiva que afecta a la totalidad pulmonar o nódulos tumorales separados del tumor primario en el mismo lóbulo.</p> <p><b>T4:</b> tumor de cualquier tamaño que invade mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina principal o nódulos tumorales separados del tumor primario en un lóbulo diferente.</p>
<p><b>N. Ganglios linfáticos regionales</b></p>	<p><b>Nx:</b> no puede ser evaluado.</p> <p><b>N0:</b> no existe afectación ganglionar regional.</p> <p><b>N1:</b> afectación de ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales +/- ganglios hiliares homolaterales e intrapulmonares.</p> <p><b>N2:</b> ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales +/- subcarinales.</p> <p><b>N3:</b> ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas homo-contralaterales o supraclaviculares.</p>

**Tabla 5. Estadificación del cáncer de pulmón<sup>52</sup>**

		<b>Cualquier N</b>	<b>IV</b>						<b>M1</b>
		<b>N3</b>	<b>IIIB</b>						
		<b>N2</b>	<b>IIIA</b>				<b>IIIB</b>		<b>M0</b>
		<b>N1</b>	<b>IIA</b>		<b>IIB</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIA</b>		
<b>Oculto</b>	<b>0</b>	<b>N0</b>	<b>IA</b>	<b>IB</b>	<b>IIA</b>	<b>IIB</b>	<b>IIIA</b>		
<b>Tx</b>	<b>Tis</b>	<b>N</b>						<b>M</b>	
		<b>T</b>	<b>T1a</b>	<b>T1b</b>	<b>T2a</b>	<b>T2b</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T</b>

## 10. FIGURAS

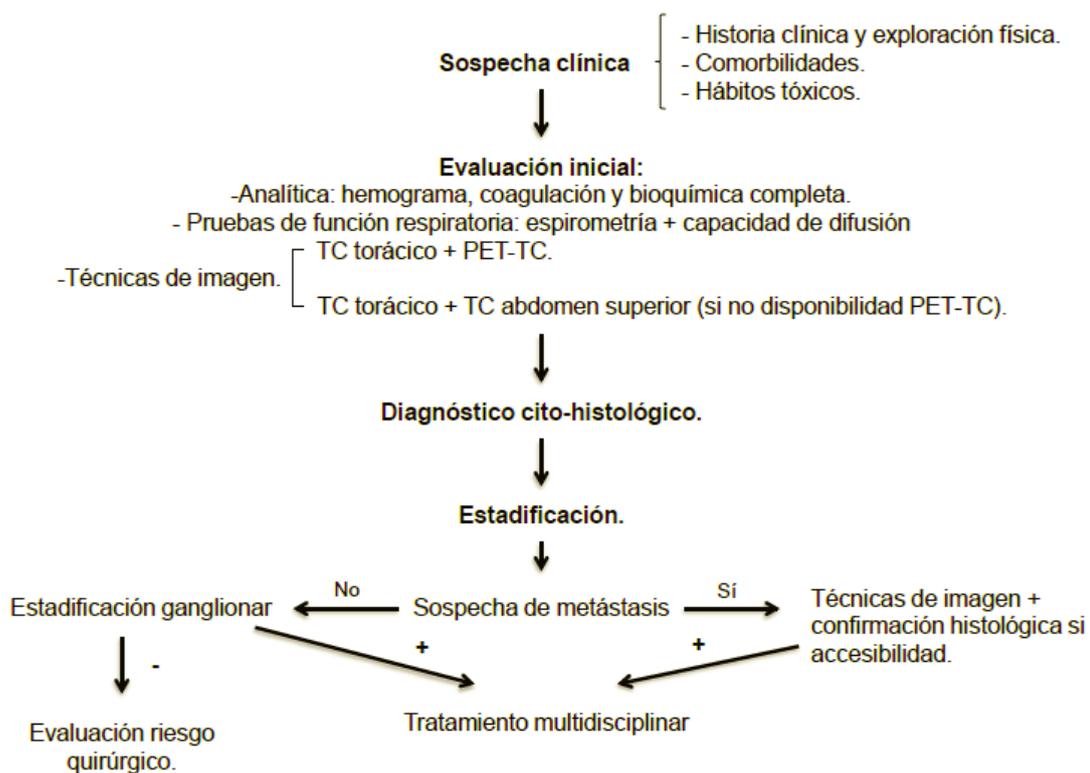
Figura 1: Algoritmo diagnóstico-terapéutico del cáncer de pulmón<sup>48</sup>

Figura 2: Esquema de tratamiento del hepatocarcinoma de acuerdo a la clasificación BCLC.

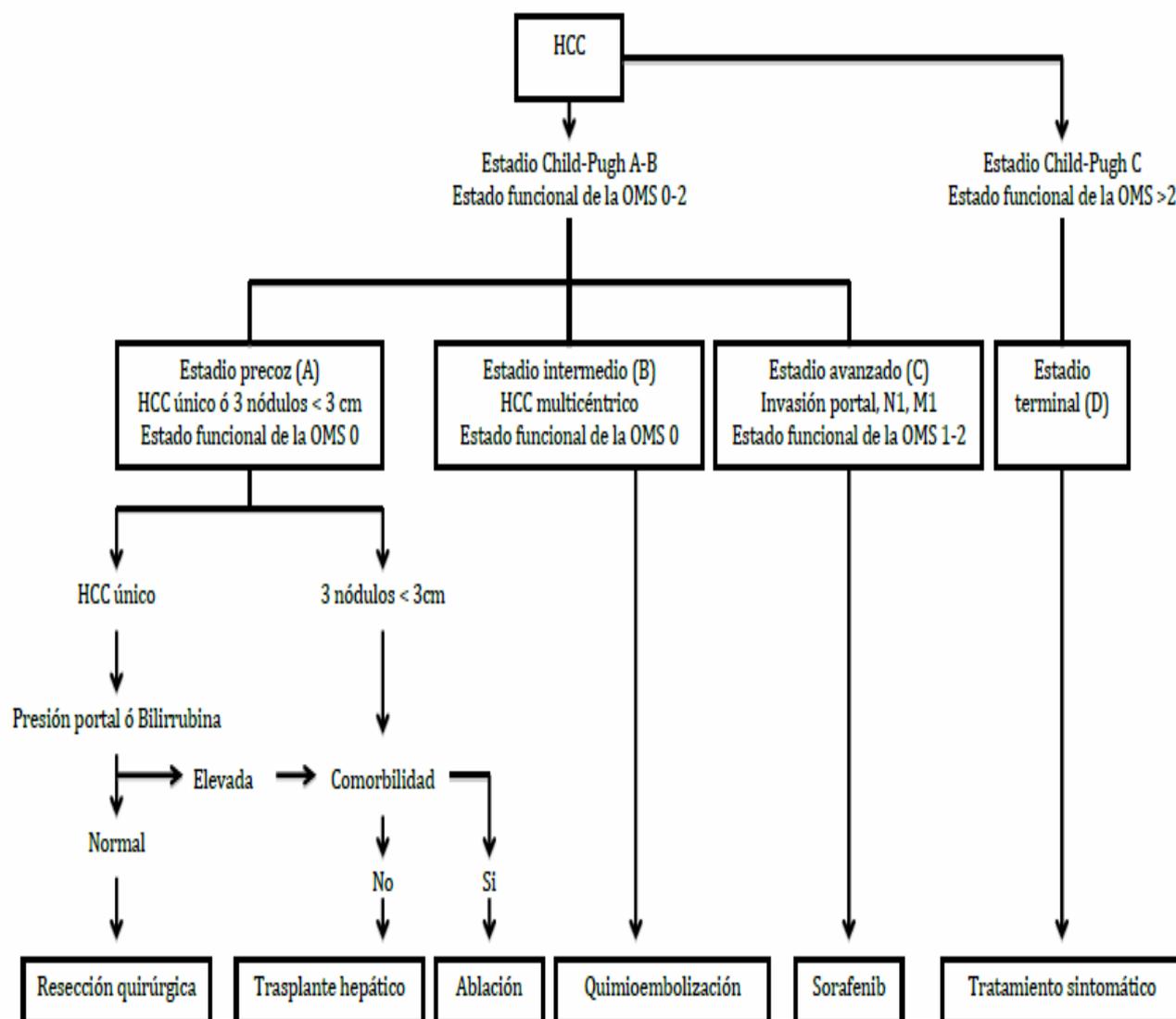
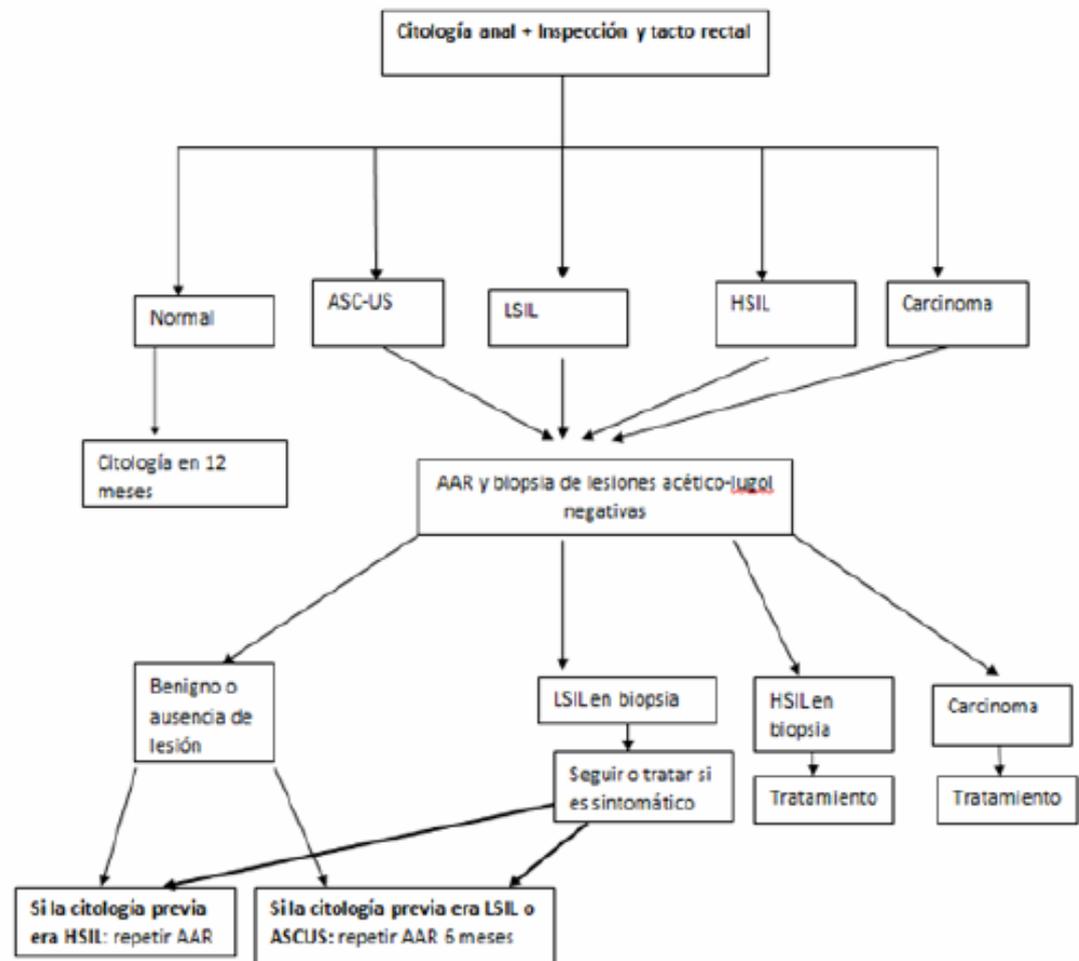


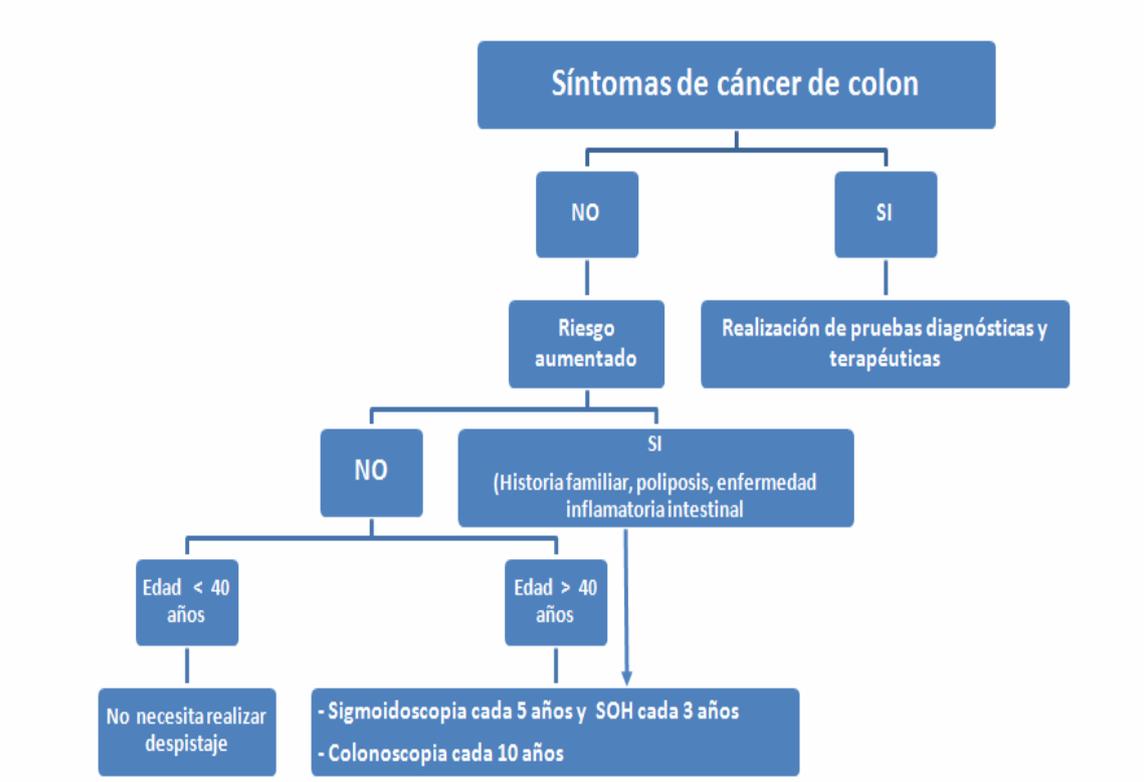
Figura 3: Algoritmo de despistaje, diagnóstico y seguimiento de lesiones displásicas de mucosa anal (algoritmo modificado de Park IU, Palefsky JM. Curr Infect Dis Rep 2010; 12:126-333).



ASCUS: células epiteliales de significado incierto; LSIL: Lesión intraepitelial de bajo grado; HSIL: lesión intraepitelial de alto grado; AAR: anoscopio de alta resolución.

Figura 4: Algoritmo para despistaje del cáncer de colon en la población con infección por VIH

(Modificado de "Algorithm for colorectal carcinoma screening and surveillance in average-risk and increased-risk populations" en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) ©2013 UpToDate)



## 10. 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. 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.
6. 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.
7. Miralles P, Berenguer J, Ribera JM, Calvo F, Díaz J, Díez-Martín JL et al. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre el diagnóstico y el tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2008; 130: 300-311.
8. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32:851-854.
9. 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.
10. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 1991; 337: 805-809.
11. 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.

12. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003; 362: 22-29.
13. Martis N, Mounier N. Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection: a review. *Curr Hematol Malig Rep* 2012; 7: 228-234.
14. 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.
15. 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.
16. Franzetti M, Adorni F, Parravicini C, Vergani B, Antinori S, Milazzo L, et al. Trends and predictors of non aids-defining cancers in men and women with HIV-infection. A single-institution retrospective study before and after the introduction of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 62: 414-420.
17. Costagliola D. Risk cancers in HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 275-276.
18. Zucchetto A, Suligo B, De Paoli A, Pennazza S, Polesel J, Bruzzone S, et al. Excess mortality for non-AIDS defining cancers among people with AIDS. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1099–1101.
19. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* 2008; 123: 187-194.
20. 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.
21. Galceran J, Marcos-Gragera R, Soler M, Romaguera A, Ameijide A, Izquierdo A, et al. Cancer incidence in AIDS patients in Catalonia, Spain. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1085–1091.
22. Rodriguez-Arrondo F, von Wichmann MA, Iribarren JA, Ferrero O, Muñoz J, Aguirrebengoa K, et al. Cohorte progresiva de tumores no definitorios de SIDA. Datos a 4 años. Grupo SEINORTE. En: III Congreso Nacional de GESIDA. Sevilla. 2011. Abstract OR-12.
23. Palacios R, Pascual J, Cabrera E, Lebrón JM, Guerrero-León MA, Del Arco A, et al. Lung cancer in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS*. 2014:239-243.

24. 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.
25. Finkel T, Serrano M, Blasco MA. The common biology of cancer and ageing. *Nature* 2007; 448: 767–774.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Albini A, Barillari G, Benelli R, Gallo RC, Ensoli B. Angiogenic properties of human immunodeficiency virus type 1 Tat protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 4838–4842.
31. Valencia Ortega ME. El gigante dormido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 319-327.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Masiá M, Pérez-Cachafeiro S, Leyes M, López-Aldeguer J, López M, Segura F, et al. Cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients in Spain. CoRIS cohort, 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 517-527.
  38. 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.
  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, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS* 2014, 28: 453-465.
  42. Lambert AA, Merlo CA, Kirk GD. Human Immunodeficiency Virus-associated lung malignancies. *Clin Chest Med* 2013; 34: 255-72.
  43. Kirk GD, Merlo C, O'Driscoll P, Mehta SH, Galai N, Vlahov D et al. HIV infection is associated with an increased risk of lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis* 2007; 45:103-11.
  44. Kirk GD, Merlo CA. HIV infection in the aetiology of lung cancer: confounding, causality and consequences. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8: 326-32.
  45. Winstone TA, Man FP, Hull M, Montaner JS, Sin DD. Epidemic of lung cancer in patients with HIV infection. *Chest* 2013;143: 305-14.
  46. 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.
  47. Sánchez de Cos Escuín, J. Carcinoma broncogénico: epidemiología, factores etiológicos y manifestaciones clínicas. En: Álvarez-Sala JL et al. *Neumología Clínica*. Barcelona: Elsevier; 2010. P. 459-465.
  48. 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, 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice Guidelines. *Chest* 2013; 143 (5) (Supp): e121S-e141S.

49. 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, 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice Guidelines. *Chest* 2013; 143 (5-suppl): e166S-e190S.
50. 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 (5) (Supp): e211S-e250S.
51. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013; 143 (Supp): e142S-e165S.
52. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2011; 47:454-465.
53. Jimenez Hiscock 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.
54. 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 (3): 459-468.
55. Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA, Okuliar C, Young M, Little RF, et al. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1228-35.
56. Rudeck MA, Flexner C, Ambrinder RF. Use of antineoplastic agents in patients with cancer who have HIV/AIDS. *Lancet Oncol* 2011; 12: 905-12.
57. Bach PM, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012; 307 (22): 2418-29.
58. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008. Traducción al español: Guía de tratamiento del tabaquismo. Jiménez Ruiz CA, Jaén CR (Coordinadores de la traducción). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. SEPAR. Mayo 2010.
59. Browning KK, Wewers ME, Ferketich AK, Diaz P. Tobacco use and cessation in HIV-infected individuals. *Clin Chest Med* 2013; 34: 181-90.

60. Ferketich AK, Diaz P, Browning KK, Lu B, Koletar SI, Reynolds NR, Wewers ME. Safety of varenicline among smokers enrolled in the lung HIV study. *Nicotine Tob Res* 2013; 15: 247-54
61. 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: 41-7.
62. 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.
63. García-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, Rodríguez-Rosado R, Carbó J, Asensi V et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 179–183.
64. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El Serag HB. Hepatitis C infection and the increased incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1372–1380.
65. Puoti M, Bruno R, Soriano V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004; 18: 2285–2293.
66. Kramer JR, Giordano TP, Soucek J, Richardson P, Hwang LY, El Serag HB. The effect of HIV coinfection on the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in U.S. Veterans with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 56–63.
67. García-García JA, Romero-Gómez M, Girón-González JA, Rivera-Irigoin R, Torre-Cisneros J, et al. Incidence of and factors associated with hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfecting patients with decompensate cirrhosis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22: 1236-1241.
68. Cacoub P, Rosenthal E, Salmon D, Roussillon C, Bonnet F, Aouba A et al. Liver related deaths in HIV-infected patients between 2000 and 2010. Results of the French national survey “ARNS EN20 Mortalité 2010. 47<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Liver Diseases. Barcelona, Spain. 18-22 April, 2012. Abstract 26.
69. Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, Trikha A et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol* 2007; 47: 527–537.

70. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417-422.
71. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-1917.
72. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 328-338.
73. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251-259.
74. Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Benvegnù L, Zoli M, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 734-744.
75. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, Rumi MG, Rocino A, Linari S et al. A 6-month versus 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 haemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003; 102: 78-82.
76. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434-1440.
77. 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.
78. Miro JM, Montejo M, Castells L, Rafecas A, Moreno S, Agüero F et al. Outcome of HCV/HIV-Coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transpl* 2012; 12: 1866-1876.
79. Vibert E, Duclos-Vallée JC, Ghigna MR, Hoti E, Salloum C, Guettier C et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: The impact of human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2011; 53: 475-482.
80. Di Benedetto F, Tarantino G, Ercolani G, Baccarani U, Montalti R, De Ruvo N et al. Multicenter Italian experience in liver transplantation in HIV-infected patients. *Oncologist* 2013; 18: 592-599.
81. Okada S. Local ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 323-328.
82. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235-240.

83. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009; 49: 453-459.
84. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-442.
85. 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.
86. Fox RK, Marcus S, Merchante N, et al. Impact of screening on staging and survival of hepatocellular carcinoma in HIV/HCV-coinfected patients. 64<sup>TH</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 1-5 Noviembre, 2013. Washington DC, EEUU.
87. Yang JD, Kim WR, Park KW, Chaiteerakij R, Kim B, Sanderson SO et al. Model to estimate survival in ambulatory patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012; 56: 614-621.
88. Qazi N, Mínguez B, Ventura M, et al. Validation of the MESIAH score as predictor of survival in HIV-infected patients with hepatocellular carcinoma. 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. 24-28 Abril, 2013. Amsterdam, Holanda. Abstract 669.
89. Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, Von Wichmann 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.
90. Kutlubay Z, Engin B, Zara T, Tüzün Y. Anogenital malignancies and premalignancies: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; 31: 362-373.
91. 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.
92. D'Souza G, Wiley DJ, Li X, Chmiel JS, Margolick JB, Cranston RD et al. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48: 491-9.
93. Diamond C, Taylor TH, Aboumrad 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.

94. 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.
95. Torres M, González C, del Romero J, Viciano P, Ocampo A, Rodríguez-Fortúnez P, et al. Anal Human Papillomavirus Genotype Distribution in HIV-Infected Men Who Have Sex with Men by Geographical Origin, Age, and Cytological Status in a Spanish Cohort *J. Clin. Microbiol* 2013, 51: 3512-20.
96. Salati SA, Al Kadi A. Anal cancer - a review. *Int J Health Sci* 2012; 6: 206-30.
97. Bosch FX, Manos MM, Munoz 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.
98. Hidalgo-Tenorio C, Rivero Rodríguez M, Concha A, Gil Anguita C, López Castro R, López del Hierro M et al. CD4 lymphocytes as a protective factor against infection by oncogenic genotypes of human papillomavirus in the anal mucosa of men who have sex with human immunodeficiency virus positive men. *Med Clin (Barc)* 2013; 140: 193-9
99. Garbuglia AR, Piselli P, Lapa D, Sias C, Del Nonno F, Baiocchini A et al. Frequency and multiplicity of human papillomavirus infection in HIV-1 positive women in Italy. *J Clin Virol* 2012; 54: 141-6.
100. de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Trottier H, Vézina S, Côté 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.
101. 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.
102. Buckley CH, Butler EB, Fox H. Cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol* 1982; 35: 1-13.
103. 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.
104. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, et al. Anal carcinoma in HIVpositive men: results of a prospective study from Germany. *Br J Dermatol* 2010;162:1269–77

105. 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.
106. 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.
107. Iribarren-Díaz M, Ocampo Hermida A, González-Carreró Fojón J, Alonso Parada M, Rodríguez Gironde M. Practical considerations for high resolution anoscopy in patients infected with human immunodeficiency virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013 pii: S0213-005X(13)00242-5.
108. Hidalgo-Tenorio C, Rivero-Rodríguez M, Gil Anguita C, López de Hierro M, Palma P, Ramírez-Taboada J et al. Antiretroviral therapy as factor protective against anal dysplasia in HIV-infected males who have sex with males. *Plos one*. 2014; 9: e92376.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. Weis SE. Current treatment options for management of anal intraepithelial neoplasia. *Onco Targets and Therapy* 2013; 6: 651-665.
113. 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.
114. 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.
115. Chang GJ, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. Surgical treatment of high-grade anal squamous intraepithelial lesions: a prospective study. *Dis. Colon Rectum* 2002; 45: 453-458.

116. 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, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 346-53.
117. 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.
118. Devaraj B, Cosman BC. Expectant management of anal squamous dysplasia in patients with HIV. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 36-40.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. Singh JC, Kuohung V, Palefsky JM. Efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. *J. Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52: 474-479.
123. 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.
124. 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.
125. 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.

126. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Xi LF, Lee SK, O'Reilly SF et al. Prevalence and risk factors for oncogenic human papillomavirus infections in high-risk mid-adult women. *Sex Transm Dis* 2012; 39: 848-56.
127. 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.
128. 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.
129. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011; 365: 1576-85.
130. 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.
131. 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.
132. Talbot GE, Lankachandra K, Harper DM. Speculation overinflates long-term efficacy of vaccine for anal dysplasia. *Lancet Oncol*. 2013; 14: e249-50.
133. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S for the HPV-010 Study Group et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccin* 2011; 7: 1343-1358.
134. Engels EA. Non-AIDS defining malignancies in HIV infected persons: etiologic puzzles, epidemiologic perils, prevention opportunities. *AIDS* 2009; 15: 875-885.
135. 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.
136. 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.

137. Latif N, Rana F, Guthrie T. Breast cancer and HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: two cases reports and review of the literature. *Breast J* 2011; 17: 87-92.
138. 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.
139. Mani D, Aboulafia DM. Screening guidelines for non-AIDS defining cancers in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol* 2013; 25: 518-25.
140. Spano JP, Lanoy E, Mounier N, Katlama C, Costagliola D, Heard I. Breast cancer among HIV infected individuals from the ONCOVIH study in France: Therapeutic implications. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3335-3341.
141. Shields MS, Goedert JJ, Moore RD, Platz EA, Engels EA. Reduced risk of prostate cancer in US men with AIDS. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2910-2915.
142. Hsiao W, Anastasia K, Hall J, Goodman M, Rimland D, Ritenour CWM, Issa MM. Association between HIV status and positive prostate biopsy in a study of US veterans. *The Scientific World Journal* 2009; 9: 102-108.
143. Wostnitzer MS, Lowe FC. Management of prostate cancer in HIV-positive patients. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 348-357.
144. Andriole GL, Crawford ED, Grubb III RL, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 125-32.
145. 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.
146. Yeguez JF, Martinez SA, Sands DR, Sands LR, Hellinger MD. Colorectal malignancies in HIV-positive patients. *Am Surg* 2003; 69: 981-987.
147. Nayadu SK, Balar B. Colorectal cancer screening in human immunodeficiency virus population: are they at average risk. *World J Gastrointest Oncol* 2012; 15: 259-264.
148. Robinson WR. Vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. Section Editor Goff B. Deputy Editor FalkSJ. Last updated Jul 19, 2013. Disponible en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) 2013.
149. 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.

150. Gray HJ. Advances in vulvar and vaginal cancer treatment. *Gynecol Oncol* 2010; 118: 3-5
151. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, Chaturvedi AK, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 753-762.
152. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer* 2011; 117: 1089-1096.
153. 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.
154. Bruyand M, Thiebaut R, Lawson-Ayayi S, Joly P, Sasco AJ, Mercié P et al. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era: Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1109-1116.
155. 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.
156. Guiguet M, Boue F, Cadranel 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.

161. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 111-145.
162. 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.
163. 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.
164. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 546-558.
165. Deeken JF, 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. 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 Castleman's disease. *Eur J Haematol* 2006; 76: 269-271.
170. 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 [Epub ahead of print].
171. Sharma M, Walmsley SL. Raltegravir as antiretroviral therapy in HIV/AIDS. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:395-405.
172. Malfitano A, Barbaro G, Perretti A, Barbarini G. Human immunodeficiency virus-associated malignancies: a therapeutic update. *Curr HIV Res* 2012; 10: 123-132.
173. Panel de expertos del Grupo de estudio del Sida y del Plan Nacional del Sida. 2008 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. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 437-464.
174. 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.
  175. 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.
  176. 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.
  177. 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.
  178. 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.
  179. 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.
  180. Pantanowitz L, Dezube BJ. Evolving spectrum and incidence of non-AIDS-defining malignancies. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009; 4: 27-34.
  181. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, et al for the HIV/AIDS Cancer Match Study. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006; 20: 1645-54.
  182. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Masso L, Keiser O, Kofler A, et al on behalf of the Swiss Cohort Study. Cancer risk in the Swiss HIV cohort study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 425-32.

183. Burgi A, Brodine S, Wegner S, Milazzo M, Wallace MR, Spooner K, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer* 2005; 104: 1505–11.
184. Pantanowitz L. Overview of non-AIDS-defining malignancies in HIV infection. Section Editor: Dezeube BJ; Deputy Editor: Ross ME. Last updated 27 Feb 2012. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) 2012.
185. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med* 2010; 153: 477–9.
186. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Do people with AIDS develop cancer at younger ages than general population? 17th CROI. 2010. Abstract 757.
187. Lim ST, Levine AM. Non-AIDS-Defining cancers and HIV infection. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7: 227-234.

### **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**

Agradecemos sinceramente los comentarios al documento efectuados por los doctores Juan Berenguer, Beatriz Hernández Novoa y José Antonio Pérez Molina.

