

D. JAVIER FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, Director del
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel
Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo **“Estudio epidemiológico comparativo de la incidencia de cáncer en las personas con infección por el VIH respecto a la población general en España”** presentado por Lorena del Río Pazos bajo la dirección de los Dres. D. Félix Gutiérrez Rodero y Dña. Mar Masiá Canuto.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a 4 de julio de 2017

Firma: Prof. Javier Fernández Sánchez
Director del Departamento de Medicina Clínica
de la Universidad Miguel Hernández.

Dr. D. Félix Gutiérrez Rodero y Dra. Dña. Mar Masiá Canuto, como
Directores de la Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo “**Estudio epidemiológico comparativo de la incidencia de cáncer en las personas con infección por el VIH respecto a la población general en España**”, realizado por Dña. Lorena del Río Pazos ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmo para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a 4 de julio de 2017.

Fdo. Dr. D. Félix Gutiérrez Rodero
Director de Tesis Doctoral

Fdo. Dra. Dña. Mar Masiá Canuto
Directora de Tesis Doctoral





UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Clínica

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO COMPARATIVO DE LA
INCIDENCIA DE CÁNCER EN LAS PERSONAS CON
INFECCIÓN POR EL VIH RESPECTO A LA POBLACIÓN
GENERAL EN ESPAÑA**

TESIS DOCTORAL

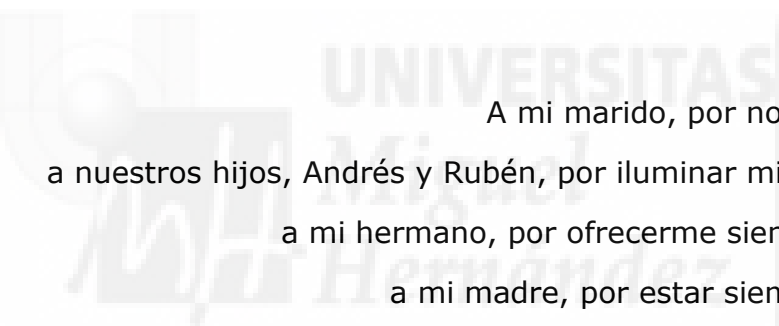
presentada por

Lorena del Río Pazos

Tesis realizada bajo la dirección de los Doctores:

D. Félix Gutiérrez Rodero y Dña. Mar Masiá Canuto.

Julio de 2017



A mi marido, por no dejarme caer,
a nuestros hijos, Andrés y Rubén, por iluminar mi vida cada día,
a mi hermano, por ofrecerme siempre su ayuda,
a mi madre, por estar siempre a mi lado,
a Laura, por darle sentido a la palabra amistad,
y a mi padre y mis abuelos, que me acompañan en mis recuerdos.

AGRADECIMIENTOS

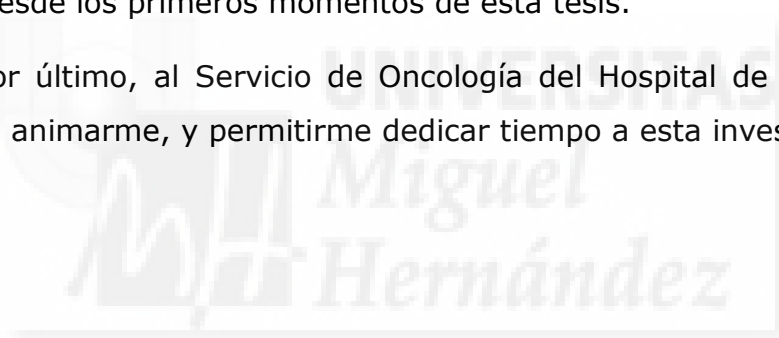
Esta tesis no hubiera sido posible sin la ayuda del Dr. Andrés Martínez Garrido, que con su paciencia y apoyo incondicional consiguió que no me rindiera y siguiera adelante con este proyecto.

Tengo mucho que agradecer al Dr. Félix Gutiérrez Rodero, que no sólo me ha brindado la oportunidad de poder hacer esta tesis, sino también me ha despertado la curiosidad por la investigación y me ha enseñado a analizar, de una forma crítica, los datos aportados por los estudios científicos.

A José Alberto, por sus largas horas delante del ordenador realizando el análisis estadístico, sin importarle horarios y siempre con una sonrisa.

A la Dra. Laura Sempere Robles, que tanto me ha animado y me ha ayudado desde los primeros momentos de esta tesis.

Y por último, al Servicio de Oncología del Hospital de San Juan, por apoyarme, animarme, y permitirme dedicar tiempo a esta investigación.



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ASD:** Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project
- CDC:** Centro para la Prevención y Control de enfermedades de los Estados Unidos.
- CESO:** Carcinoma Escamoso de la Superficie Ocular
- CoRIS:** Cohorte de la Red Nacional de Investigación en Sida
- D:A:D:** Data Collection on Adverse events of anti-HIV Drugs
- HOPS:** HIV Outpatient Study
- HSV-8:** Herpes Virus Humano 8
- INE:** Instituto Nacional de Estadística
- LH:** Linfoma de Hodgkin
- LNH:** Linfoma no Hodgkin
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- ONUSIDA:** Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA
- RCP:** Registros de Cáncer de Población
- REDECAN:** Red Española de Registros de Cáncer
- RNTI-SEHOP:** Registro Nacional de Tumores Infantiles
- RTI:** Razón de Tasas de Incidencia
- SIDA:** Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
- TAR:** Tratamiento Antirretroviral combinado
- TAS:** Tumores Asociados al Sida
- TI:** Tasa de Incidencia
- TNAS:** Tumores No Asociados al Sida
- TNAS-NRI:** Tumores No Asociados a Sida y no relacionados con alguna coinfección vírica
- TNAS-RI:** Tumores No Asociados a Sida y relacionados con alguna infección vírica.
- UDVP:** Usuarios de Drogas por Vía Parenteral
- VEB:** Virus de Epstein-Barr
- VHB:** Virus de la Hepatitis B
- VHC:** Virus de la hepatitis C
- VIH:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- VPH:** Virus del Papiloma Humano

ÍNDICE GENERAL

| | | |
|-------------|---|-----------|
| I. | RESUMEN..... | 7 |
| II. | INTRODUCCIÓN..... | 13 |
| | 1. El virus VIH y el sida | |
| | 2. El cáncer y el VIH | |
| | 3. Etiopatogenia del cáncer en pacientes con infección por el VIH | |
| | 3.1. Edad | |
| | 3.2. Tiempo desde la adquisición de la infección/diagnóstico por el VIH | |
| | 3.3. Alta prevalencia de coinfección vírica | |
| | 3.4. Inflamación crónica secundaria a la alteración inmunológica | |
| | 3.5. Efecto directo del VIH | |
| | 3.6 Factores ambientales | |
| | 3.7. Alteración inmunológica | |
| | 3.7.1.- Concentraciones de linfocitos T CD4+. | |
| | 3.7.2.- Diagnóstico de sida | |
| | 3.7.3.- Carga viral plasmática del VIH | |
| | 3.8. Tratamiento antirretroviral | |
| | 4. Tumores asociados a sida | |
| | 5. Tumores no asociados a sida | |
| | 6. Incidencia de cáncer en personas con infección por el VIH | |
| | 7. Riesgo de cáncer en la población con infección por el VIH. | |
| | 8. Tumores asociados o no a coinfección vírica | |
| | 9. Tendencia en la incidencia de las neoplasias en la población general | |
| | 10. Incidencia de cáncer en los pacientes con infección por el VIH en los países con escasos recursos | |
| | 11. Situación en España | |
| III. | FUNDAMENTO..... | 47 |
| IV. | OBJETIVOS..... | 53 |

V. PACIENTES Y MÉTODOS.....57

1. Ámbito del estudio
2. Fuentes de información
3. Método
 - 3.1. Selección de los pacientes
 - 3.2. Diseño del estudio
 - 3.3. Diseño y selección de las variables
 - 3.4. Diseño y selección de las poblaciones para estudio de la incidencia
 - 3.5. Método estadístico: cálculo de las tasas de incidencia y de la razón de tasas de incidencia
 - 3.6. Cálculo de riesgos relativos

VI. RESULTADOS.....75

1. Características generales de los pacientes de la cohorte
2. El cáncer en la cohorte CoRIS
3. Tumores asociados a sida
4. Sarcoma de Kaposi
5. Linfoma no Hodgkin
6. Cáncer de cérvix
7. Tumores no asociados a sida
8. Tumores relacionados con infección vírica
9. Cáncer anal
10. Hepatocarcinoma
11. Linfoma de Hodgkin
12. Cáncer de cabeza y cuello
13. Tumores no relacionados con infección vírica
14. Cáncer de pulmón
15. Cáncer de colon y recto
16. Cáncer de mama
17. Cáncer de próstata
18. Tabla de riesgos

| | |
|---|------------|
| VII. DISCUSIÓN..... | 119 |
| 1. Incidencia global del cáncer en las personas con infección por el VIH | |
| 2. Tumores asociados a sida | |
| 3. Sarcoma de Kaposi | |
| 4. Linfoma no Hodgkin | |
| 5. Cáncer de cérvix | |
| 6. Tumores no asociados a sida (TNAS) | |
| 7. Tumores no asociados a sida y relacionados con infección vírica (TNAS-RI) | |
| 8. Cáncer anal | |
| 9. Hepatocarcinoma | |
| 10. Linfoma de Hodgkin | |
| 11. Cáncer de cabeza y cuello | |
| 12. Tumores no asociados a sida y no relacionados con infección vírica (TNAS-NRI) | |
| 13. Cáncer de pulmón | |
| 14. Cáncer de colon y recto | |
| 15. Cáncer de mama | |
| 16. Cáncer de próstata | |
| VIII. LIMITACIONES Y PUNTOS FUERTES..... | 155 |
| IX. CONCLUSIONES..... | 159 |
| X. BIBLIOGRAFÍA..... | 163 |



RESUMEN





INTRODUCCIÓN: El cáncer es uno de los grupos de enfermedades de mayor importancia en Salud Pública. Numerosos estudios han constatado un aumento de los diagnósticos de diversos tipos de neoplasias en las personas infectadas por el VIH. Además, existen publicaciones que aseguran que el riesgo de sufrir algunos de estos tumores está aumentado en la población infectada por el VIH cuando se compara con la población general.

FUNDAMENTO: El conocimiento de la epidemiología del cáncer en la población con infección por el VIH es fundamental para evaluar estrategias de prevención y diagnóstico precoz que disminuyan el impacto de estas neoplasias en esta población.

PACIENTES Y MÉTODOS: Con el propósito fundamental de conocer la incidencia de cáncer en la población española con infección por el VIH en la era moderna del tratamiento antirretroviral se analizarán los datos registrados en la Cohorte Española de la Red de investigación en Sida (CoRIS) entre los años 2004-2009 y 2010-2015. Se evaluará además si el riesgo de cáncer de la población española infectada por el VIH es superior al de la población no infectada y se analizará si existe alguna tendencia en la incidencia entre los períodos a estudio.

RESULTADOS: Entre el 1/01/2004 y el 30/11/2015 se incluyó en CoRIS información de 12.239 pacientes. La principal vía de transmisión del VIH fue por transmisión homosexual o bisexual con el 59% de los casos. El 14,93% de los pacientes desarrollaron sida y el 77,5% iniciaron tratamiento antirretroviral.

Se diagnosticaron 351 casos de cáncer con un seguimiento de 48.120 pacientes-año. El 38,17% fueron tumores asociados a sida (TAS) y el 61,83% tumores no asociados a sida (TNAS). Las diez neoplasias más frecuentes fueron, el sarcoma de Kaposi, el cáncer anal, el linfoma no Hodgkin, el linfoma de Hodgkin, el cáncer de pulmón, el cáncer de cérvix, y los cánceres de próstata, de cabeza y cuello, el hepatocarcinoma y el de colon y recto con el mismo número de casos. En el período más reciente, las tasas de incidencia estandarizadas (por 100.000 personas-año) de los tumores más frecuentes, con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%), fueron las siguientes: sarcoma de Kaposi 82,57 (IC 95% 57,02-108,13), cáncer anal (varones) 93,52 (IC 95% 65,25-121,79), linfoma no Hodgkin 64,92 (IC 95% 40,04-89,80), linfoma de Hodgkin 35,17 (IC 95% 22,83-

47,50), cáncer de pulmón 80,27 (IC 95% 39,49-120,98), cáncer de cérvix 59,09 (IC 95% 30,08-88,11), hepatocarcinoma 11,83 (IC 95% 5,67-18), cáncer de cabeza y cuello 13,46 (IC 95% 7,60-19,31), próstata 96,95 (IC 95% 46,28-147,61), cáncer colorrectal 174,26 (IC 95% 5,80-342,71). La incidencia global de cáncer fue de 871,69 casos/100.000 personas-año en el período 2010-2015.

Se ha encontrado un riesgo aumentado de cáncer en los varones infectados por el VIH que multiplica por dos el de la población general.

Se ha observado una disminución de la incidencia de los TAS (RTI=0,38; $p<0,0001$). Las diferencias entre ambos períodos han sido significativas cuando se han analizado todos los TAS en global y en el linfoma no Hodgkin, mientras que no han alcanzado significación estadística en el sarcoma de Kaposi y en el cáncer de cérvix. Se ha encontrado un riesgo de linfoma no Hodgkin en los hombres con infección por el VIH que multiplica por 5 el de los varones no infectados. A su vez, se ha objetivado un riesgo de cáncer de cérvix para las mujeres con infección por el VIH 7 veces mayor que el de las mujeres sin infección. No se han encontrado diferencias con significación estadística en los restantes tumores asociados al sida.

Se ha objetivado una tendencia ascendente de los TNAS y de los TNAS no relacionados con alguna infección vírica (TNAS-NRI) si bien este resultado no es estadísticamente significativo. Al analizar los distintos tipos de cáncer de forma individual, el cáncer de pulmón parece tener una tendencia descendente de su incidencia (RTI=0,43; $p=0,46$), al contrario que los restantes TNAS-NRI. El riesgo de cáncer de pulmón en la población con infección por el VIH parece estar ligeramente aumentado respecto a la población general, al contrario de lo que parece suceder en el cáncer de próstata y el cáncer de mama.

No se ha encontrado ninguna tendencia para los TNAS asociados a alguna infección vírica (TNAS-RI) cuando se han analizado de forma global. Sin embargo, se ha objetivado un aumento de la incidencia del cáncer anal entre el 2004 y el 2015 (RTI=5,51; $p=0,007$). No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los dos períodos a estudio en la incidencia del linfoma de Hodgkin, el cáncer de cabeza y cuello o el hepatocarcinoma. Sin embargo, el riesgo de linfoma de Hodgkin para los varones con

infección por el VIH y el de cáncer de cabeza y cuello en las mujeres con infección por VIH está multiplicado por 8 y 3 veces respecto a la población general, respectivamente.

CONCLUSIONES: En la era contemporánea del tratamiento antirretroviral el riesgo de cáncer en los hombres con infección por el VIH sigue siendo mayor que el de la población general. Entre el año 2004 y el 2015, la incidencia global de los tumores asociados al sida en la población infectada por el VIH ha disminuido de forma importante. De forma contraria, la incidencia del cáncer anal en los hombres con infección por el VIH se ha incrementado. El riesgo de linfoma de Hodgkin en la población infectada por el VIH sigue estando muy aumentado respecto a la población general. Las mujeres con VIH tienen mayor riesgo de presentar un cáncer de cabeza y cuello en relación a las mujeres sin infección por el VIH.





INTRODUCCIÓN





1. EL VIRUS VIH Y EL SIDA.

A partir de junio de 1981, y hasta septiembre del siguiente año, se documentaron en Estados Unidos unos extraños casos de inmunodeficiencia extremadamente agresivos que cursaron con infecciones oportunistas, sobre todo por *Pneumocystis jirovecii*, y asociados a un determinado tumor, el llamado sarcoma de Kaposi.¹

Bien pronto se detectó la especial epidemiología de esta enfermedad, que se asoció a determinadas prácticas sexuales y al uso de drogas por vía parenteral, determinando también que la incidencia era mucho mayor en varones.²

La epidemia de esta enfermedad, entonces de origen desconocido, se propagó rápidamente y a principios de 1982 la cifra superaba los 200 casos. Con gran celeridad se sucedieron los casos documentados fuera de Estados Unidos, en Europa,³ Australia⁴ y Sudáfrica,⁵ vinculados al diagnóstico clínico de la enfermedad. Además, se situó el foco en la población haitiana, donde se documentaron los primeros casos en población heterosexual y no adicta a drogas por vía parenteral.⁶

El cuarto grupo de pacientes de riesgo, constituido por los hemofílicos, fue descrito por primera vez en marzo de 1983 en un paciente infectado por *Mycobacterium avium*.⁷ Se completaban los cuatro grupos de riesgo, pero se desconocía la etiología vírica de la infección.

En noviembre de ese año se asociaría por primera vez la adquisición de la enfermedad con la transfusión de hemoderivados,⁸ añadiéndose a la vía de transmisión sexual como modo de adquisición del sida.

En mayo de 1983 se describe un síndrome de inmunodeficiencia adquirida en una especie de macacos, concretamente el *Macaca cyclopis*,⁹ tan similar al humano que se propuso como modelo experimental, sin describir paralelismos o saltos de especie, pues la etiología vírica se desconocía por entonces, si bien los esfuerzos por comprender la etiopatogenia de la enfermedad derivaron en estudios virológicos que ya en marzo 1983, determinaron una elevada frecuencia de infecciones víricas en los pacientes afectados.¹⁰ Como se mencionará más adelante, la coinfección vírica es una señal de identidad de esta enfermedad y un importante factor pronóstico en la génesis de determinados tumores en esta población.

En agosto del 1983 se documentan los primeros mil casos en Estados Unidos, lo que alerta de la importancia de la enfermedad y se investiga la causa infecciosa de la misma.¹² Es en ese mismo mes cuando se publican los hallazgos de la alteración de la población de linfocitos T, y el desequilibrio entre linfocitos T supresores y activadores.^{13,14}

En enero de 1984 el miedo se hizo mayor cuando se documentó la transmisión por primera vez de la enfermedad por vía heterosexual afectando a una mujer sin otro factor de riesgo salvo la relación monógama con su marido afecto de sida.¹⁵

La etiología vírica se sospechó desde el principio, y ya en 1983 se informó de que determinados anticuerpos contra determinados virus llamados retrovirus estaban aumentados en algunos pacientes con sida¹⁸. Por ello, varios autores sugirieron la relación entre una infección por retrovirus y el desarrollo de la enfermedad.^{19,20}

El primer caso en España se declaró en 1983, aunque después se supo que se habían atendido casos aislados en 1981 y 1982. La primera comunicación científica española en la literatura data de 1985 y en ella se describe un paciente adicto a drogas por vía parenteral afectado de tuberculosis diseminada.

Los casos de sida en España aumentaron de forma exponencial, de manera que en 1994 se habían registrado ya más de 7000 nuevos casos y 5000 muertes. Los principales factores que favorecieron esta rápida diseminación de la enfermedad fueron los viajes internacionales, la promiscuidad sexual, el uso de drogas y las donaciones de sangre remuneradas.

De todos los virus conocidos, el VIH es uno de los más letales y desde su aparición en 1981, ha causado la muerte a más de 30 millones de personas. Las últimas estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) indican que actualmente viven con el VIH 37 millones de personas. Cada año se producen 2 millones de nuevas infecciones y fallece más de 1 millón de personas en todo el mundo.

En los últimos años se han producido avances importantes en la lucha contra el VIH que hacen concebir esperanzas de que pueda detenerse definitivamente la diseminación del virus y de que la epidemia entre en fase de declive.

Se ha demostrado que el tratamiento antirretroviral de los pacientes infectados reduce drásticamente la transmisión de la infección, lo que ha impulsado la extensión de los tratamientos a los países de renta media y baja.

Según las estimaciones de ONUSIDA, de los 37 millones de personas convivían con el VIH en el año 2014, casi la mitad, unos 15,8 millones estaban en tratamiento en el año siguiente.

A pesar de todos los buenos augurios y de los innegables avances en el manejo de la enfermedad, un número inaceptable de pacientes siguen muriendo de sida.

Por otra parte 17,1 millones de personas conviven con el VIH sin saberlo, siendo el diagnóstico de la infección oculta el objetivo número uno del programa de ONUSIDA.

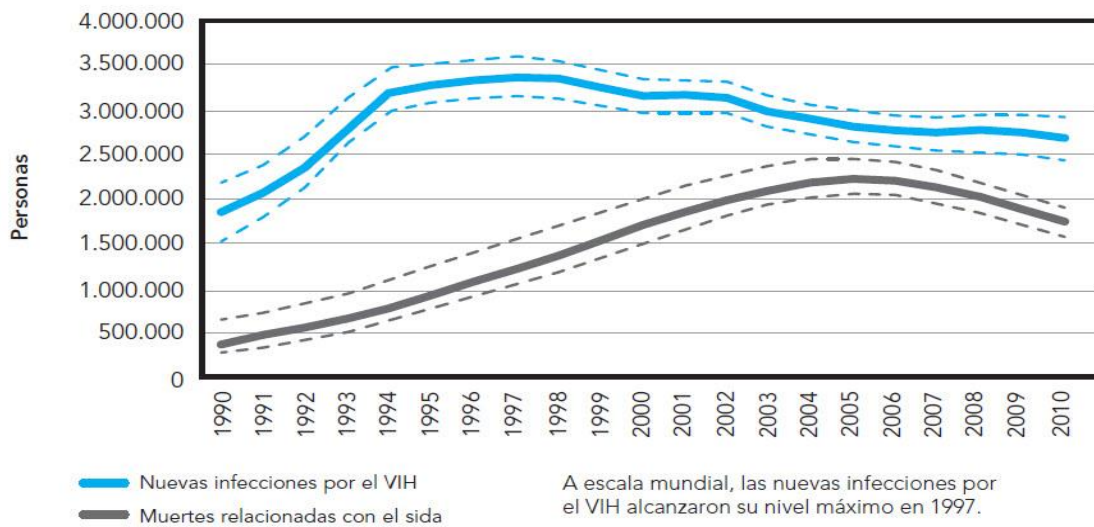
Las nuevas infecciones por el VIH han disminuido en un 35 % desde el 2000 (en un 58 % entre los niños) y las muertes relacionadas con el sida han disminuido en un 42 % desde su punto más alto de 2004.

La respuesta mundial al VIH ha evitado 30 millones de nuevas infecciones y casi 8 millones (7,8 millones) de muertes relacionadas con el sida desde el 2000, cuando se establecieron los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM).

Mientras en el año 2000, sólo el 1% de los habitantes de los países menos favorecidos tenían acceso al tratamiento, en 2014 el 40% de la población mundial posee acceso al tratamiento.

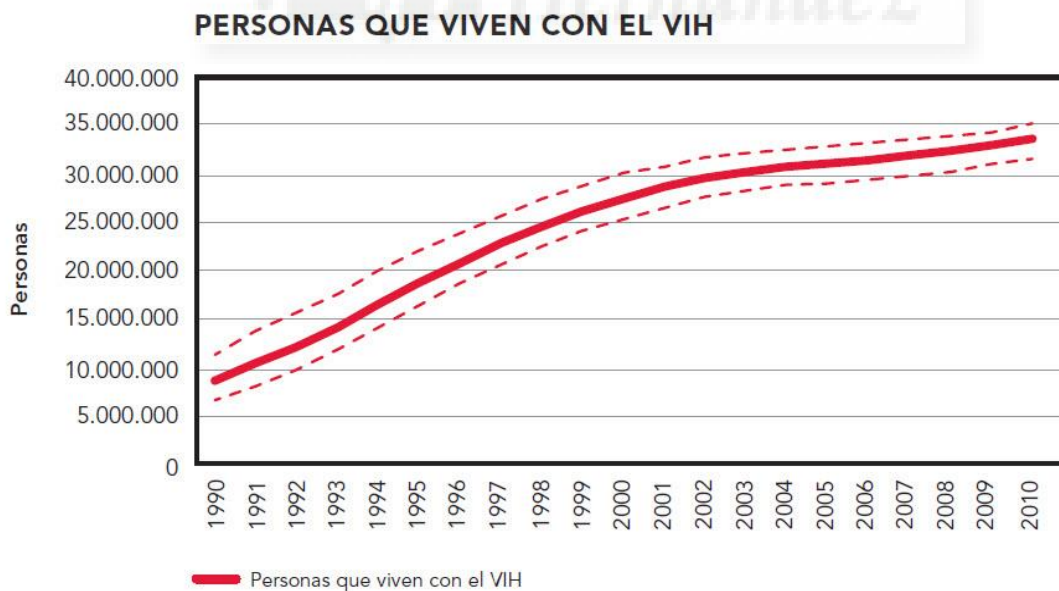
Es por eso que el foco de la asistencia a nivel mundial se centra en la atención a los pacientes de los países menos favorecidos, donde con las actuaciones oportunas se podrían evitar de 2015 a 2030 unos 28 millones de contagios y 21 millones de nuevas muertes relacionadas con el sida, y se podría ahorrar 24.000 millones de dólares en tratamientos antirretrovirales.

Figura 1: Nuevas infecciones por el VIH y muertes relacionadas con el sida a nivel mundial.



La problemática del VIH no es la misma en todo el mundo, pues desde 2000 a 2014, en Europa Occidental y Norteamérica el número de contagios se ha mantenido estable y la mortalidad ha decrecido un 12% (Figuras 1 y 2).

Figura 2: Evolución anual del número de personas con infección por el VIH a nivel mundial.

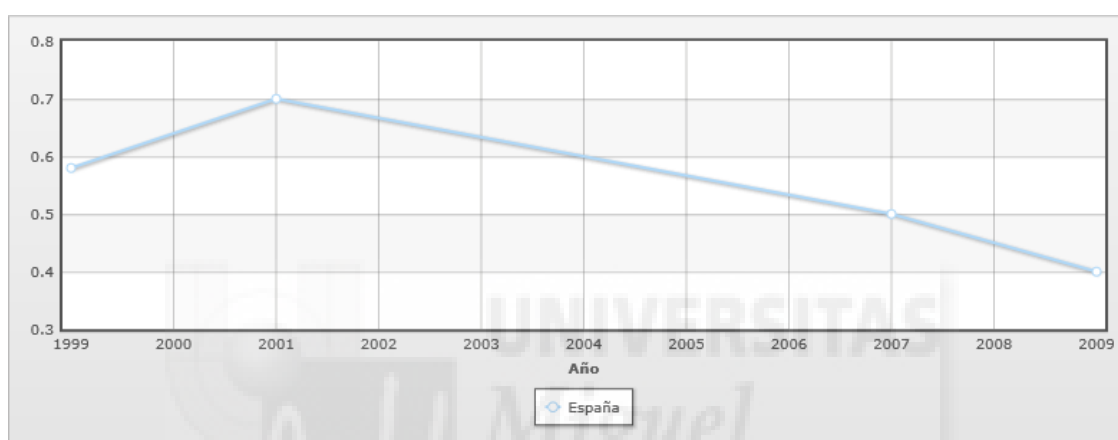


En España, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad estima que hay 150.000 personas infectadas por el VIH, si bien aproximadamente el 30% desconoce su diagnóstico. Es decir, hay aproximadamente 35.000 personas que por diferentes razones

entre ellas el miedo al estigma y a la discriminación, por falta de una adecuada percepción del riesgo o por no acudir a los servicios sanitarios, no se están beneficiando de los tratamientos existentes altamente eficaces y no están adoptando las medidas de prevención adecuadas para evitar la transmisión.

En España la tasa de incidencia para los varones adultos es del 0,4%, siendo casi la mitad de la del año 2001, que era del 0.7%, definiéndose los adultos entre los 15 y los 50 años (Figura 3).

Figura 3: Evolución anual de la tasa de incidencia de infección por el VIH en España.



Según el registro epidemiológico de vigilancia del sida del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, hasta el 30 de junio de 2015 se ha recibido, desde las 17 CCAA, Ceuta y Melilla, la notificación de 3366 nuevos diagnósticos de VIH en el año 2014, lo que representa una tasa de 7,25 por 100.000 habitantes sin ajustar por retraso en la notificación. Tras corregir por este retraso, la tasa para 2014 fue de 9,34 por 100.000 habitantes cuando se haya completado la notificación de todos los diagnósticos realizados ese año. Los hombres suponen el 84,7% de los nuevos diagnósticos de VIH.

2. EL CÁNCER Y EL VIH

El cáncer siempre ha estado ligado a las personas infectadas por el VIH. Al comienzo de la epidemia, el sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin se incluyeron entre las primeras manifestaciones de lo que después pasó a denominarse síndrome de

inmunodeficiencia adquirida (sida). Además de los dos tipos de neoplasias antedichos, el cáncer de cérvix pronto se incluyó en la lista de tumores asociados al sida.

Pocos años después de la introducción del tratamiento antirretroviral combinado (TAR) se hicieron evidentes sus efectos beneficiosos. Así pues, disminuyeron más del 70% los casos de sida, las muertes relacionadas con el sida y también los casos de tumores asociados al sida (TAS)²¹. Por otro lado, comenzaron a describirse otro tipo de neoplasias que en principio no estaban correlacionadas con el sida, los llamados tumores no asociados a sida (TNAS). Algunos de ellos se asociaban con infecciones víricas, como el cáncer anal y el de cabeza y cuello con el virus del papiloma humano (VPH), o el hepatocarcinoma con los virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC), mientras que otros no lo estaban, como el cáncer de pulmón o el melanoma.

Los tumores más frecuentemente descritos son el cáncer de pulmón, mama, colorrectal, hepatocarcinoma, cáncer anal, próstata y linfoma de Hodgkin²² si excluimos a los cánceres cutáneos que no son melanomas.

El riesgo de muchos de estos tumores está aumentado respecto a la población general y ese riesgo se multiplica, dependiendo del tipo tumoral, entre 2 y 35 veces.^{23,24,25,26,28}

Además, en algunos estudios se ha observado que en la población infectada por el VIH el cáncer se presenta de forma más agresiva y en un estadio más avanzado que en la población seronegativa.^{29,30,31,32,33}

Actualmente el cáncer representa la principal causa de muerte entre los infectados por el VIH, tanto en países ricos como en los países con escasos recursos.³⁴ Un tercio de las muertes entre personas afectas están relacionadas con el cáncer.^{35, 36}

Por tanto, la información sobre la epidemiología del cáncer en esta población resulta crucial desde el punto de vista de la Salud Pública. Establecer estrategias de prevención y diagnóstico precoz de estas neoplasias resulta fundamental para disminuir su impacto entre la población infectada por el VIH.

3. ETIOPATOGENIA DEL CÁNCER EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

Se han formulado varias hipótesis para entender las causas de este exceso de tumores en la población afectada por el VIH.

3.1 EDAD

La edad es el factor demográfico más importante²² y se ha descrito como factor de riesgo en todos los tumores³⁷. Tener más de 40 años se ha asociado en diversas investigaciones con un mayor riesgo de padecer cáncer³⁸, mutiplicando hasta en doce veces el de la población general³⁹. El aumento de la edad de la población afecta de VIH lleva asociado, por tanto, un aumento del número absoluto de casos de cáncer. De todos modos, tras ajustar por edad, el riesgo de cáncer de la población con infección por el VIH permanece aumentado.³⁵

3.2 TIEMPO DESDE LA ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN/DIAGNÓSTICO POR EL VIH.

A mayor duración de la infección por el VIH existe mayor riesgo de desarrollar una neoplasia.³⁹ Se ha señalado que aquellos con más de quince años de infección tienen mayor riesgo de cáncer anal que aquellos que conviven con la infección por el VIH durante menos de cinco años.²⁷

3.3 ALTA PREVALENCIA DE COINFECCIÓN VÍRICA

En los pacientes con VIH se ha evidenciado una prevalencia alta de coinfección por virus potencialmente oncogénicos incluso tras la introducción del tratamiento antirretroviral.^{40,41} Los tres tumores asociados al sida se relacionan con una etiología de origen viral; el herpes virus humano 8 (HVH-8) asociado a sarcoma de Kaposi, el virus de Epstein-Barr (VEB) se encontraba en la mayoría de los casos de linfoma asociados a VIH, y el papilomavirus humano lo hacía en el cáncer de cérvix.

Algunos de los TNAS también se han asociado con un origen viral, como el cáncer anal. Este tipo de cáncer se asocia al virus del papiloma humano, sobre todo en hombres que tienen sexo con hombres.^{42,43,44,45} Otros tumores relacionados con el VPH son los de cavidad oral y faringe, vagina, vulva y pene. En casi la totalidad de los casos de linfoma de Hodgkin se detecta el virus de Epstein Barr^{42,46,47} y los virus de la hepatitis B y C se han

descrito como los principales factores de riesgo para el hepatocarcinoma.^{48,49,50} Por el contrario, no se ha encontrado ninguna causa viral para el cáncer de pulmón.

Estos virus podrían alterar los mecanismos de regulación del ciclo celular y de la apoptosis, activar oncogenes, inhibir genes supresores de tumores o expresar microácidos ribonucleicos que actuarían como reguladores negativos de la síntesis de proteínas. Ciertos virus, el HVH-8, el VPH y el VEB asociados, expresan aproximadamente 40 microARNs que inhibe el gen supresor de tumores p53 y activan el BCL-2, una proteína antiapoptótica.²¹

3.4 INFLAMACIÓN CRÓNICA SECUNDARIA A LA ALTERACIÓN INMUNOLÓGICA

La infección por el VIH se caracteriza por la coexistencia paradójica de inmunodeficiencia secundaria a la infección y depleción de las células CD4 y una activación crónica sistémica del sistema inmune tanto innato como adaptativo, resultando en una inflamación crónica secundaria. Esta inflamación crónica se ha asociado al riesgo incrementado de desarrollar cáncer en la población infectada por el VIH.⁵¹⁻⁵⁷

3.5 EFECTO DIRECTO DEL VIH

El virus VIH podría tener un efecto directo a nivel tisular, celular y genético que contribuyera al desarrollo de una neoplasia. El mecanismo de actuación consistiría en la activación de proto-oncogenes,^{58,59} la alteración en la regulación del ciclo celular,⁶⁰ la inhibición de los genes supresores de tumores como la p53^{61,62} o causar inestabilidad de microsátélites y alteraciones genéticas que favorecieran la oncogénesis^{63,64}. Además, podría aumentar la actividad de los factores proangiogénicos que a su vez facilitarían el crecimiento tumoral y la aparición de metástasis.⁶⁵⁻⁶⁷ Por último, los tejidos infectados podrían ser más sensibles al efecto de determinados factores ambientales.^{68,69}

3.6 FACTORES AMBIENTALES

Existe una alta prevalencia de ciertos factores de riesgo como el consumo de tabaco en la población infectada por el VIH.⁷⁰ En el metaanálisis realizado por Park et al,⁷¹ un 54% de la población seropositiva era fumadora en comparación con el 20-23% de la población general estadounidense.⁷¹ El tabaco es agente causal de varios TNAS como el cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cervix, esófago, renal, vejiga y mama.

Además, la mortalidad por cáncer es tres veces mayor en fumadores que en no fumadores.⁷²

Sin embargo, los pacientes infectados por el VIH tienen mayor riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón que la población general, independientemente del hábito tabáquico.²⁹ Por otro lado, en la cohorte suiza todos los casos de estos tumores se dieron únicamente en fumadores.⁷³

La adicción al alcohol también es más frecuente entre las personas que conviven con el VIH ⁷⁴ y está asociado al cáncer de cavidad oral, esófago, faringe, laringe y al hepatocarcinoma.⁷⁵

3.7 ALTERACIÓN INMUNOLÓGICA

Un ejemplo de la relación entre el cáncer y la alteración inmunológica lo encontramos en el patrón parecido de neoplasias existente entre los pacientes que se someten a un trasplante de órganos y los pacientes infectados por el VIH. Como los factores de riesgo son distintos entre ambas poblaciones es más probable que el aumento del riesgo de cáncer tenga relación con la inmunodeficiencia.⁷⁶

3.7.1 CONCENTRACIONES DE LINFOCITOS T CD4+

Los distintos estudios publicados hasta la fecha difieren en el criterio utilizado para realizar el análisis de los niveles de linfocitos T del tipo CD4+. El nadir de CD4, las cifras al diagnóstico de cáncer o la cifra de CD4 en el momento del registro son algunos de los criterios utilizados.

No existe duda que los niveles bajos de linfocitos T CD4+ están relacionados con el sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin (LNH).^{73,74-78} También se ha descrito un incremento del riesgo de cáncer de cérvix incluso en situación de inmunodepresión moderada, es decir, con recuento de CD4 entre 200 y 349 células/mm³.⁷⁹ En este estudio, el nadir de CD4 parecía mejor predictor de cáncer de cérvix que el recuento al diagnóstico de cáncer.

Resulta más controvertido si los niveles de CD4 son un factor de riesgo para desarrollar un TNAS.

Varias publicaciones han constatado que los pacientes con TNAS tenían una mediana más alta de recuento de CD4 en el momento del diagnóstico que los pacientes con TAS.²⁵ En otro estudio, las tasas de incidencia de cáncer disminuían a medida que aumentaba el recuento de CD4 y esto se observaba tanto en los TAS como en los TNAS.⁸⁰ Por otro lado, si se analizaban las diferencias en el nadir de CD4 entonces las diferencias eran mucho menos marcadas.²⁵

El criterio más frecuentemente utilizado es el del nadir de CD4, es decir, la cifra de CD4 más baja que se haya registrado. Existen resultados dispares al respecto. En un estudio realizado en población militar de Estados Unidos³⁹ el nadir bajo de CD4 o su recuento al diagnóstico de cáncer (<200 células/mm³) no fue predictivo de TNAS. En cambio, en la cohorte inglesa sí se encontró como factor de riesgo de TNAS tener un nadir de CD4 menor de 200 células/mm³ y si se analizaba por tumores se relacionaba con el cáncer anal.⁸¹ En los estudios de cohortes *Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project* (ASD) y *HIV Outpatient Study* (HOPS),⁸² el bajo nadir de CD4 por debajo de 200 células/mm³, se encontró como factor de riesgo para padecer Sarcoma de Kaposi, LNH, cáncer de cérvix, anal, colorrectal y pulmón.

Los investigadores italianos⁴² utilizaron como criterio el recuento de CD4+ al diagnóstico de cáncer y también encontraron una relación con el riesgo de desarrollar un TNAS, independientemente de si estaba relacionado o no con alguna coinfección vírica.

Otros autores han utilizado la última cifra de CD4 o el porcentaje de tiempo durante el cual el recuento era inferior a 200 células/mm³. Es el caso de la cohorte francesa⁸³. Este estudio concluyó que existe una asociación entre los últimos niveles de CD4 y el linfoma de Hodgkin (LH), cáncer de pulmón, hepatocarcinoma, cáncer anal, sarcoma de Kaposi, LNH y cáncer de cérvix. Para los tres primeros, los niveles bajos de CD4 resultaron ser el único factor predictivo. Para el hepatocarcinoma, el efecto de los niveles de CD4 era particularmente evidente en aquellos no usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP)⁷². El riesgo de cáncer anal aumentó con el tiempo en que el recuento de CD4 era menor de 200 células/mm³ y la carga viral plasmática mayor de 100.000 copias por mililitro. Por tanto, este estudio sugería que el efecto del TAR es más beneficioso si restituye o mantiene los niveles de CD4 por encima de 500 células/mm³. En contraposición, el riesgo del linfoma de Hodgkin parece aumentar de forma importante

cuando el recuento de CD4 sube de 50 a 200 células/mm³.²¹ Otros estudios no han podido encontrar una relación entre niveles bajos de CD4 y cáncer de pulmón.^{76,84}

En un estudio realizado en EE.UU.²⁴ y en la cohorte suiza⁷³ se utilizó, a su vez, el recuento de CD4 en el momento del registro VIH. Ambos estudios coincidieron en no encontrar una asociación entre los niveles de CD4 y el riesgo de cáncer. En cambio, sí se ha descrito una relación entre los niveles basales de CD4 y la incidencia del cáncer anal, disminuyendo el riesgo de esta neoplasia a medida que aumentan los CD4 por encima de 200 células/mm³.²⁸

Son interesantes los resultados de otro estudio francés⁸⁵ porque se centró en aquellos pacientes con carga viral controlada e inmunidad restaurada con el TAR, definida por un recuento de CD4 de al menos 500 células/mm³ durante al menos 2 años y carga viral máxima de 500 copias/ml.

Entre los TAS, sólo el sarcoma de Kaposi mantenía un riesgo relativo significativamente más alto que en la población general. El riesgo relativo del LNH era similar al de la población general y no se pudo calcular para el cáncer de cérvix debido al pequeño número de casos.

Entre los TNAS, en aquellos pacientes con recuperación de CD4 el riesgo de sufrir un cáncer de pulmón era similar a la de la población no infectada por el VIH, mientras que el riesgo de LH y hepatocarcinoma seguía aumentado nueve veces más y dos veces más respectivamente. No pudo calcularse para el cáncer anal debido al pequeño número de casos.

Si agrupamos los TNAS en función de si están o no relacionados con coinfección viral, algunos estudios han encontrado una relación entre el nadir de CD4 < 200 células/mm³ y un riesgo aumentado de TNAS no relacionados con coinfección vírica (TNAS-NRI) ³⁸. En un estudio realizado en el norte de Italia ³⁷ se encontró además como factor de riesgo de los TNAS relacionados con alguna coinfección viral (TNASRI) un recuento de CD4 menor de 50 células/mm³ en el momento del diagnóstico de cáncer. En un estudio asiático de casos y controles⁸⁶ el recuento de CD4 se realizó el año anterior al diagnóstico de cáncer y tener < 100 células/mm³ era factor de riesgo para desarrollar un TNAS-RI.

3.7.2 DIAGNÓSTICO DE SIDA

Algunos autores han estudiado la relación entre un diagnóstico de sida y el riesgo de cáncer.

En el estudio norteamericano mencionado antes ²⁴, la incidencia de cáncer tras un diagnóstico de sida resultó ser tres veces mayor, sobre todo relacionado con el aumento de sarcoma de Kaposi y LNH; sin embargo, el aumento del cáncer de cérvix no alcanzó significación estadística. Llama la atención que la incidencia del linfoma de Hodgkin aumenta tras un diagnóstico de sida, pero también, de forma paradójica, tras la introducción del TAR. En la cohorte australiana, haber tenido sida fue un factor de riesgo independiente para los TNAS. Entre ellos se ha observado un aumento del riesgo tras desarrollar un sida en el LH, cáncer de pulmón y cáncer de cavidad oral y faringe.²⁴

En cambio, cuando se analizó esta cuestión en la cohorte suiza no se observó ningún aumento del riesgo de los TNAS.⁷³ Por tanto, los resultados de algunos estudios son discrepantes.

3.7.3 CARGA VIRAL PLASMÁTICA DEL VIH

Parece clara la relación entre la viremia, el sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin ^{87, 83}. En cambio, la asociación entre los patrones de viremia y los TNAS no está todavía bien caracterizada y puede no ser directa.^{87,88,89,90}

En este aspecto, cabe destacar el estudio en una cohorte de pacientes con infección VIH y diagnóstico de cáncer en un centro de veteranos de EE.UU.⁸⁷. En este estudio la supresión viral del VIH se definió como carga viral plasmática del VIH menor a 400 copias por mililitro. Se caracterizaron los patrones de viremia y supresión viral en los diez años anteriores al diagnóstico de un TNAS y se compararon estos factores entre los seis TNAS más comunes (linfoma de Hodgkin, cavidad oral y faringe, anal, hepatocarcinoma, pulmón y próstata) y entre los TAS.⁸⁷

En el año previo al diagnóstico de cáncer, dos tercios de los pacientes con un TNAS tenían supresión viral comparado con sólo el 24% de los pacientes con un TAS. Los pacientes con cáncer de orofaringe y cáncer de próstata registraban proporciones más

altas de visitas con supresión viral, mientras que los pacientes con LH y cáncer anal mostraban frecuencias más bajas de supresión viral previo al diagnóstico.

Entre los pacientes con TNAS, sólo el 6,6% de las visitas en los diez años anteriores al diagnóstico de cáncer exhibían niveles muy altos de carga viral. Los pacientes con cáncer anal y LH tenían las frecuencias más altas de carga viral muy alta mientras que aquellos con cáncer de próstata, hepatocarcinoma, pulmón y orofaringe documentaban las frecuencias más bajas.

Por lo tanto, los TNAS cursaban con una alta frecuencia de supresión viral y raramente lo hacían con niveles de viremia muy alta previos al diagnóstico de cáncer. Estos diferentes patrones de viremia sugerían que ciertos TNAS-RI, en concreto el cáncer anal y el LH, podrían ser caracterizados de forma más apropiada como TAS.

Otro estudio ha confirmado esta relación entre la viremia, el linfoma de Hodgkin y el cáncer anal, pero en esta ocasión no se encontró ninguna asociación con el hepatocarcinoma.⁸⁹

Los individuos con más del 80% del tiempo con carga viral indetectable, o menor de 500 copias por mililitro, se asociaron a menor riesgo de linfoma de Hodgkin y cáncer anal.

En la cohorte francesa⁸³ el riesgo de cáncer anal aumentó con el tiempo en que el recuento de CD4 era menor de 200 células/mm³ y la carga viral mayor de 100.000 copias por mililitro.

También se ha asociado la carga viral detectable como factor de riesgo para los tumores no asociados a sida y relacionados con infección vírica.³⁸

3.8 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

El efecto del TAR sobre la incidencia de tumores no asociados al sida no es bien conocido: los estudios disponibles no permiten determinar si aumenta, disminuye o no tiene ninguna influencia en el riesgo de desarrollar un TNAS.⁹⁰

En el estudio de las cohortes ASD y HOPS el TAR era factor protector para los TAS y además para el cáncer de mama, colorrectal y pulmón.⁵⁸ También se encontró el TAR

como factor protector para los TNAS en el estudio estadounidense realizado en personal militar³⁹. En el estudio asiático de casos y controles el hecho de no recibir TAR era un factor de riesgo de TNAS.⁸⁶

En un estudio realizado en el norte de Italia para analizar el impacto del TAR se estableció un período temporal de uso de como mínimo 6 meses antes del diagnóstico de cáncer.³⁷ Si no se cumplía este mínimo, el riesgo de desarrollar un TNAS-NRI aumentaba.

En cambio, cuando se analizan los datos de la cohorte HOPS³⁸, para los TNAS-RI el uso de TAR aparece como factor de riesgo y en el estudio australiano⁸⁰ no se encontró que el TAR fuera un factor protector.

Es interesante comentar el estudio realizado en la cohorte de HIV de Chelsea y Westminster⁸¹ porque pudo analizar además la influencia del TAR en función del fármaco utilizado. Así pues, el uso de inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos era un factor de riesgo para el desarrollo de un TNAS.

Si analizaban cada tumor de forma individual, el único factor de riesgo asociado al linfoma de Hodgkin fue el uso de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

4. TUMORES ASOCIADOS A SIDA

En 1982, el Centro para la Prevención y Control de enfermedades de los Estados Unidos (CDC) incluyó el sarcoma de Kaposi y el linfoma cerebral primario como criterios de sida. Poco después se añadía el cáncer de cérvix y el linfoma no Hodgkin (a excepción de los de bajo grado). Todos ellos se conocen como tumores asociados a sida.

En la era previa al TAR, el sarcoma de Kaposi y el LNH abarcaban el 99% de los TAS.⁹¹ A pesar de que desde la introducción del TAR la incidencia de los TAS ha disminuido un 70% sigue siendo un problema importante.²³

Entre el 2001 y el 2005, fueron diagnosticados en Estados Unidos más de 2000 casos de tumores asociados a sida por año que representaban entre el 15 y el 19% de todas las muertes entre los infectados por el VIH.^{92,93}

5. TUMORES NO ASOCIADOS A SIDA

Desde la introducción del TAR en 1996 la esperanza de vida de las personas infectadas por el VIH ha aumentado de forma importante. Sin tratamiento, la mayoría de los individuos infectados por el VIH desarrollarían una inmunodeficiencia progresiva marcada por el déficit de linfocitos T CD4 y la aparición de enfermedades definitorias de sida, y con ello, la muerte prematura. Con los fármacos antirretrovirales se consigue mantener en plasma unos niveles de ARN del VIH-1, lo que se denomina carga viral, por debajo de los límites que las técnicas actuales permiten detectar. Una supresión viral duradera mejora la función inmune y con ello las complicaciones derivadas del mal funcionamiento inmunológico.

A partir del año 2015 se recomienda el inicio del TAR en todos los individuos infectados independientemente de los niveles de CD4. Esto es así a partir de la publicación de dos grandes estudios randomizados, START⁹⁴ y TEMPRANO,⁹⁵ que demostraron que el inicio precoz del tratamiento reducía la morbilidad. Se ha descrito además que este inicio precoz del tratamiento aumenta la probabilidad de restaurar un recuento normal de CD4, un cociente normal de CD4/CD8 y menores niveles de activación inmune e inflamación.⁹⁶⁻¹⁰¹

Además de lo anteriormente expuesto, por otro lado, la tolerancia a estos fármacos ha mejorado considerablemente consiguiéndose con ello una mayor adherencia al tratamiento. Actualmente, el tratamiento inicial consiste en dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos en combinación con un tercer fármaco activo que puede ser un inhibidor de la integrasa, un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos o un inhibidor de la proteasa con un potenciador farmacocinético como el cobicistat o el ritonavir.

Todo ello ha supuesto un aumento en la prevalencia y en la edad de la población seropositiva.

Este aumento de las personas que conviven con el VIH se ha asociado no sólo a un incremento de los diagnósticos de cáncer sino también a un cambio en el espectro de neoplasias asociadas a esta población. La proporción de los tumores clásicamente definitorios de sida han dejado paso a un aumento de otros tumores que no habían estado

previamente asociados a los VIH. En el estudio HACM estadounidense, tras la introducción del TAR, el porcentaje de TNAS ascendió del 31,4% al 58% en 2002 y cuando se analizaron los datos del 2003 al 2010 este porcentaje ascendió hasta el 66%.^{24,102}

Este incremento en el número y proporción de los TNAS también se ha reflejado en las causas de mortalidad. En el estudio D:A:D (*Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs*),^{103,104} se analizaron los datos de mortalidad entre 1999 y 2011 de once cohortes de pacientes procedentes de Europa, Estados Unidos y Australia. En este estudio, la mortalidad por TNAS aumentó del 9% en el período de 1999 a 2000 al 23% en el intervalo de 2009 a 2011. Utilizando los datos de esta misma cohorte internacional, en el período de 2004 a 2010 la mortalidad por un tumor no asociado a sida ya ascendía al 37,2%.¹⁰⁵

Además, el riesgo de muchas de estas neoplasias permanece elevado cuando se compara con la población general³⁵ e incluso pueden diagnosticarse a edades más tempranas.^{106,85,80} Este hecho podría tener implicaciones importantes en los programas de detección precoz.

Un concepto importante relacionado con lo antedicho es el denominado exceso de casos de cáncer. Representa a todos aquellos casos que serían eliminados si se pudiera influir en todos los aspectos o factores de riesgo relacionados con la infección por el VIH, de tal manera que el riesgo de cáncer de la población afecta por el VIH se igualase al de la población general. Para analizarlo de una manera cuantitativa, el exceso de casos sería el resultado de restar los casos observados menos los casos esperados.

El único estudio que ha analizado esta cuestión es el HACM, realizado entre 2003 y 2010. Entre el exceso de casos, algo más de la mitad fueron TAS con el 54% de los casos, mientras que el 46% resultaron ser TNAS. Se encontró un exceso significativo de casos de sarcoma de Kaposi (100% exceso), cáncer anal (97% exceso), LH (91%), LNH (exceso del 88%), hepatocarcinoma (73%), cérvix (66%), cáncer de pulmón (52% de exceso), y cáncer de cavidad oral y faringe (51%). Por el contrario, hubo un déficit en el cáncer de próstata y en el cáncer de mama.¹⁰²

El mayor porcentaje de exceso se registró entre los 15 y los 29 años, y de uno a tres meses después del diagnóstico de sida, disminuyendo de forma importante a partir

de los 5 años del diagnóstico. La mayoría de los excesos se concentra en el grupo de hombres que tienen sexo con hombres, y en UDVP. En el primer grupo las neoplasias más frecuentes fueron el sarcoma de Kaposi, cáncer anal y linfoma no Hodgkin, mientras que en el segundo grupo el hepatocarcinoma y el cáncer de pulmón resultaron ser los más predominantes.¹⁰²

Las mujeres representaban menos del 20% del exceso de casos. La mayoría del exceso de cáncer de LNH, sarcoma de Kaposi, cáncer anal y cáncer de pulmón ocurrieron en el grupo de 30 a 50 años. En otro rango de edad, entre los 15 y los 29 años se observaron sobre todo tumores asociados a sida. No se objetivó exceso de casos en los pacientes que habían alcanzado los 70 años, en los cuales se detectaron sobre todo casos de cáncer anal, cáncer de pulmón y hepatocarcinoma.¹⁰²

Otro concepto importante es la incidencia acumulada. Refleja el porcentaje de individuos con infección por VIH que desarrollarán cáncer durante el período de seguimiento. La incidencia acumulada aporta información acerca del riesgo de cáncer a largo plazo en la población VIH. El Consorcio de Cohortes de Norteamérica y Canadá, estimó un aumento de la incidencia acumulada de cáncer de sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón, hepatocarcinoma y cáncer anal a los 75 años de edad. Por el contrario, no parecía existir un aumento de la incidencia acumulada para el cáncer colorrectal, melanoma y cavidad oral y orofaringe.¹⁰⁷

Por todas estas razones, los TNAS constituyen en la actualidad una causa importante de morbimortalidad en la población afecta por el VIH.

6. INCIDENCIA DE CÁNCER EN PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL VIH

La mayoría de los datos disponibles acerca de la incidencia de tumores en la población con infección por el VIH procede de los países industrializados, sobre todo Estados Unidos, Canadá, Suiza, Francia y Australia. Se debe fundamentalmente a la ausencia de registros en los países con escasos recursos.

En la cohorte militar estadounidense la incidencia de TNAS fue 980 casos por 100.000 personas-año. En orden de frecuencia el más frecuente era el carcinoma basal y escamoso cutáneo, seguidos por el LH y el cáncer anal.³⁹

Existen datos consistentes acerca del descenso de casos de TAS, así como del aumento del número total de TNAS desde la introducción del tratamiento antirretroviral.¹⁰⁷ Sin embargo, en algunos estudios una vez que se ajustaba por edad y otros factores demográficos, la tasa de incidencia de los distintos TNAS disminuía, permanecía estable o aumentaba según los autores.¹⁰⁸

Los primeros estudios publicados sobre la incidencia de cáncer en pacientes con infección por el VIH incluían sólo una pequeña proporción de pacientes que nunca había desarrollado sida.²³ Este hecho impedía calcular el número total de TNAS de la población que convive con el VIH y que no desarrolla sida, ni analizar su tendencia a lo largo del tiempo. Tampoco se analizaba cada cáncer de forma individual a pesar de sus diferentes factores de riesgo. Por todas estas cuestiones los datos de dichos estudios no son aplicables en nuestros días a los pacientes afectos por el VIH.

Revisaremos los resultados de los principales estudios publicados acerca de la incidencia estandarizada de los TNAS y su tendencia a lo largo del tiempo tomando como referencia la era pre-TAR para analizar su impacto.

En la era precoz del TAR, desde 1997 a 1999, la incidencia de los TAS seguía siendo muy alta. En el análisis de los principales estudios prospectivos de Estados Unidos, Europa y Australia, realizado por la *International Collaboration on HIV and Cancer*, el 90% de los casos seguían siendo sarcoma de Kaposi y LNH, aunque la tasa de incidencia estandarizada había disminuido desde la introducción del tratamiento antirretroviral.¹⁰⁹ Por tanto, se detectaron pocos casos de otro tipo de neoplasias, no encontrándose cambios significativos en la incidencia.

El estudio estadounidense HACM analiza los datos obtenidos entre 1991 y 2002 y confirma esta disminución de la incidencia de los TAS en la era post-TAR sobre todo a expensas de la disminución del sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin. Aunque la incidencia del cáncer de cérvix también disminuyó, lo hacía de forma menos importante.

Sin embargo, señala dos TNAS con aumento de la incidencia, a saber, el linfoma de Hodgkin y el hepatocarcinoma.²⁴

También se utilizaron los datos del estudio HACM entre 1996 y 2010 para analizar el cambio en la incidencia de los tres TAS y siete TNAS.²² Se observó un aumento progresivo de la incidencia del cáncer anal, hepatocarcinoma y cáncer de próstata, mientras que disminuyó la del sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, cáncer de cérvix, LH y cáncer de pulmón. No se observó ninguna tendencia temporal en el cáncer de mama y el colorrectal.

Los datos obtenidos de otras dos cohortes estadounidenses, la ASD y la HOPS sólo confirman parcialmente los datos del estudio anterior.⁵⁸ Para el análisis de la incidencia, se definieron tres períodos basados en la disponibilidad del TAR. Entre 1992 y 1995, que se describe como pre-TAR; entre 1996 y 1999 o era precoz de TAR y del 2000 al 2003 o época moderna del TAR. Al contrario que en el estudio previo, no se observaron cambios en la tendencia del hepatocarcinoma ni en la del cáncer de cérvix. En el presente estudio se observó un aumento del LH, acorde a los resultados del HACM hasta el 2002 y en contra de los resultados obtenidos analizando los datos de esta misma fuente hasta el año 2010. Sin embargo, confirma la disminución progresiva del sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin y el aumento del cáncer anal. Además, añade información sobre otros tumores con tendencia ascendente a lo largo de los tres períodos, como el cáncer de próstata, colorrectal y melanoma. Tampoco se detectaron cambios en el cáncer de pulmón, orofaringe y cáncer de mama.⁵⁸

En la cohorte SHALOM de la Universidad de Alabama, con datos hasta el 2002, tampoco se observaron cambios en la tendencia de la incidencia del cáncer de cérvix tras la introducción del tratamiento antirretroviral. Nuevamente, se observa una tendencia creciente en la incidencia de cáncer anal. Además, se añade el cáncer de piel no melanoma como otra neoplasia en aumento en la población VIH. En este estudio no hubo cambios significativos en la tasa de incidencia de linfoma de Hodgkin.²⁵

Mención especial merecen los resultados obtenidos en las cohortes europeas más importantes.

El primer estudio realizado en Francia desde la introducción del TAR es el ONCOVIH.¹¹⁰ Este estudio estimaba la incidencia de cáncer en el año 2006 basándose en 2 fuentes, la cohorte FHDH ANRS-CO4 y los casos declarados de cáncer por los centros de tratamiento VIH, centros de tratamiento de cáncer, departamentos de hepatología y sociedades científicas, a través de una página web.

La incidencia estimada de cáncer entre los infectados por el VIH era de 14 por cada 1000 personas-años. En orden de frecuencia, el LNH, sarcoma de Kaposi, cáncer de pulmón, cáncer anal, LH, cáncer de piel excluyendo melanoma y hepatocarcinoma, resultaron ser los más destacados. Los TNAS representaban el 68% de los casos.¹¹⁰

La cohorte suiza también aporta datos sobre la tendencia de la incidencia desde la introducción del TAR, disponiendo de información hasta el 2006.¹¹¹ Se establecieron tres períodos, el pre-TAR de 1985 a 1996, la era precoz del TAR de 1997 a 2001, y la era moderna del TAR que comprende desde 2002 a 2006. Al igual que en los estudios norteamericanos y franceses, la tasa de incidencia del sarcoma de Kaposi y el LNH disminuyó entre la era pre-TAR y la era precoz, con una disminución adicional entre la era precoz y la moderna. No pudo obtenerse la tasa de incidencia del cáncer de cérvix en el período moderno ni analizar su tendencia temporal por el pequeño número de casos. Como dato interesante debemos destacar que la incidencia del cáncer anal, hepatocarcinoma, cáncer de piel no melanoma y del LH aumentó en la era precoz del TAR respecto a la era pre-TAR, pero no durante el período moderno. Este aumento en la era precoz para posteriormente disminuir en el período moderno se ha descrito también para el cáncer anal.²⁸

La incidencia del cáncer de pulmón desde la era pre-TAR a la era precoz no se modificó y la de los tumores de cabeza y cuello disminuyó ligeramente, pero ambas sin significación estadística.

Una vez introducido el TAR se observó una disminución de la tasa de incidencia de todos los tumores analizados (sarcoma de Kaposi, LNH, cáncer de cabeza y cuello, anal, hepatocarcinoma y pulmón) excepto el cáncer de piel no melanoma y el linfoma de Hodgkin, que se mantuvieron estables.

El estudio realizado en la cohorte de Chelsea y Westminster utilizó períodos de tiempo prácticamente iguales al del estudio italiano.⁸¹ De forma concordante con los resultados de los estudios previos ya comentados, antes de la introducción del tratamiento antirretroviral no se registró ningún aumento de la incidencia de los TNAS, pero sí se objetivó ese aumento en la era precoz y también en la actual, llegando probablemente a una aparente estabilización.

En la cohorte AHOD australiana, la tasa de incidencia más alta de los TNAS se obtuvo en el período más reciente, es decir, a partir del año 2000.⁸⁰

Los resultados del otro trabajo australiano (*Australian National HIV/AIDS Registries*) entre 1982 y 2004 confirman, una vez más, la disminución de la tasa de incidencia del sarcoma de Kaposi y el LNH desde la introducción del TAR.¹¹² De igual forma que en las conclusiones del estudio suizo, el linfoma de Hodgkin aumentó en la era precoz del tratamiento observándose una disminución posterior. De forma contraria al anterior estudio mencionado no se objetivaron cambios en la incidencia del cáncer anal, convirtiéndose en la tercera neoplasia más frecuente después del melanoma y el cáncer de pulmón.¹¹²

Podría ser que a medida que nos acercamos a la época actual observemos una estabilización de la incidencia de estos tumores. En el estudio D:A:D se analizaron los datos de la cohorte internacional de Estados Unidos, Europa y Australia entre 2004 y 2010. La incidencia de TNAS fue 4,98 cada 1000 personas-año y no cambió de forma sustancial tras ajustar por edad.¹⁰⁵ Las tres neoplasias más frecuentes resultaron ser pulmón, LH y cáncer anal.

No se observó ninguna tendencia creciente o decreciente en la incidencia de estos tres tumores. Estos resultados son similares a los obtenidos en la cohorte italiana MASTER analizando datos entre 1998 y 2012. Sólo encontraron disminución de la incidencia de los TAS mientras que la de los TNAS permaneció estable.¹¹³

7. RIESGO DE CÁNCER EN LA POBLACIÓN CON INFECCIÓN POR EL VIH

Son muchos los autores que han apuntado un aumento en el riesgo de cáncer de la población con infección por el VIH respecto la población general, multiplicándose entre dos y cuatro veces según los trabajos.^{24,110,37,81} El estudio ONCOVIH francés, señala además que el riesgo está particularmente elevado en los pacientes más jóvenes.¹¹⁰ De hecho, en la cohorte francesa FHDH-ANRS CO4, el LNH se diagnosticaba hasta 11 años antes⁸⁵ y el hepatocarcinoma se observaba en pacientes hasta 10 años más jóvenes que en la población general.¹⁰⁶

Todos los tumores relacionados con alguna coinfección viral se diagnosticaban en pacientes más jóvenes en la cohorte australiana.⁸⁰

En el caso de los tumores asociados a sida, a pesar de la disminución de la incidencia del sarcoma de Kaposi y el LNH, el riesgo de estas neoplasias permanece aumentado respecto la población general, aunque su tendencia es decreciente.⁸⁵ De forma opuesta, en la revisión sistemática de los estudios publicados hasta el 2012, se describió un aumento del riesgo en el tiempo de cáncer de cérvix.¹¹⁴ En esta misma publicación se describió también un riesgo aumentado en la población VIH de sufrir tumores no asociados a sida, analizados de forma conjunta y en particular en seis de ellos tales como el cáncer anal, colorrectal, LH, el hepatocarcinoma, el cáncer de pulmón y el de próstata.¹¹⁴

El riesgo incrementado para los TNAS era mayor además en el período moderno de la administración del TAR comparado con los períodos anteriores.⁸⁰

El estudio HACM confirma el riesgo aumentado los TAS y además de algunos de los TNAS como el cáncer anal, el LH, el hepatocarcinoma y el cáncer de pulmón. Además, añade a los anteriores el cáncer de laringe y el pancreático.²⁴

Paradójicamente, el estudio conjunto de las cohortes ASD y HOPS, encontró un riesgo para el cáncer de próstata menor que el de la población general.⁵⁸ Sí confirmaba el resto de resultados antes comentados. El cáncer de vagina, el melanoma, el de orofaringe, la leucemia y el cáncer renal también estaban asociados a un mayor riesgo que en la

población no infectada. Por el contrario, no se detectaron diferencias para los restantes tipos de cáncer.⁵⁸

En el estudio realizado en personal militar de los Estados Unidos entre 1998 y 2003 también se incluía el cáncer de piel, del tipo carcinoma basocelular, tipo escamoso y el melanoma; y además se analizaba el riesgo de cáncer en función de la raza. Se observó mayor tasa de incidencia respecto a la población general en melanoma, cáncer de piel no melanoma, anal, de próstata y el LH. En caucásicos se encontró un riesgo aumentado para el cáncer de próstata, melanoma, cáncer anal y LH. En los afroamericanos los de riesgo aumentado resultaron ser el cáncer colorrectal, el anal y el LH.³⁹

En cuanto a los estudios europeos, disponemos de los datos franceses para cuatro tipos de neoplasia no asociadas a sida; el cáncer de pulmón, el linfoma de Hodgkin, el hepatocarcinoma y el cáncer anal. El riesgo de estos cuatro tumores fue mayor en los pacientes afectados por el VIH que en la población general. También se analizó la tendencia temporal del riesgo, y mientras el riesgo relativo del cáncer de pulmón y el cáncer anal ha ido disminuyendo progresivamente el del linfoma de Hodgkin y el del hepatocarcinoma permanecían estables.¹⁰⁶

El estudio suizo concluía que el riesgo de los TNAS se mantenía estable desde la introducción del TAR. Analizado por subtipos tumorales, tras la introducción del tratamiento antirretroviral se observaba, de igual forma que en la cohorte francesa, una disminución del riesgo del cáncer anal. Sin embargo, en este estudio, a diferencia del anterior, también disminuía el riesgo del hepatocarcinoma mientras que el cáncer de pulmón se mantenía estable al igual que el cáncer de piel no melanoma y el linfoma de Hodgkin.¹¹¹ En el aspecto temporal, en la era precoz del TAR, el riesgo se encontraba aumentado con respecto al período pre TAR, para permanecer estable en la era moderna del TAR.¹¹¹

Los resultados de la cohorte inglesa concluyen que el riesgo del cáncer anal se mantiene estable. En cuanto al hepatocarcinoma, aumenta el riesgo y se incrementa además en la era moderna del TAR (2002-2007), permaneciendo sin cambios hasta ese momento. Estos datos son diferentes a los de los dos estudios anteriores.⁸¹

En cuanto al cáncer de pulmón, los resultados también divergen de los de las otras cohortes europeas, detectándose un aumento del riesgo tras la introducción del TAR, tanto en la etapa precoz como en la posterior. También de forma contraria a lo anteriormente expuesto, el riesgo del linfoma de Hodgkin aumentó de forma constante a lo largo del tiempo analizado.⁸¹

Se ha descrito un menor riesgo de cáncer de mama en las mujeres afectas por el VIH.⁷⁶ Sin embargo, parece que el riesgo pueda estar aumentando hasta equipararse con el de la población general.^{113,115}

En resumen, existen datos consistentes del riesgo aumentado de varios TNAS, principalmente cáncer anal, linfoma de Hodgkin, hepatocarcinoma, cáncer de piel no melanoma, pulmón y leucemia. Por otro lado, existen datos contradictorios acerca del riesgo del cáncer colorrectal, melanoma, mama y cáncer de próstata.

8. TUMORES ASOCIADOS O NO A COINFECCION VÍRICA

La forma tradicional de clasificar las neoplasias en la población VIH se resumía en neoplasias asociadas a sida, donde se encontraban los tres tumores antes comentados en su correspondiente apartado, y por otra parte el resto de los cánceres.

Debido a que un grupo de neoplasias no asociadas a sida participan de una etiología vírica, se ha propuesto una nueva clasificación en función de si están o no relacionados con alguna infección viral. Esto se ha reflejado ya en algunos de los estudios publicados si bien es cierto que todavía no tiene una aceptación generalizada.^{37,38,86,108,116}

Los tumores relacionados con infecciones virales serían, el hepatocarcinoma, que se relaciona con los virus de la hepatitis crónica (VHB y VHC),^{49,50} el linfoma de Hodgkin que lo hace con el VEB^{117,118} y todos aquellos tumores relacionados con el papilomavirus humano, es decir, cáncer anal, cavidad oral-faringe, vagina, vulva y pene.¹¹⁹

Analicemos ahora cuáles serían los resultados obtenidos al analizar la incidencia y el riesgo de las neoplasias tras la introducción del TAR si atendiéramos a esta nueva propuesta de clasificación.

En un estudio realizado en un único centro del norte de Italia se describió una tasa de incidencia de 61,7 por cada 10000 personas-año para los TAS, 42,6 por cada 10000 personas-año para los TNAS-NRI y 24.1 por cada 10000 personas-año para los TNAS-RI.³⁷

El riesgo global de cáncer en las personas con VIH era cuatro veces superior a la de la población general.

Si se analizaba exclusivamente los TNAS-RI, el riesgo era 12 veces mayor que en la población general, pero si se atendía únicamente a los TNAS-NRI entonces el riesgo estaba sólo ligeramente elevado, y con una amplia variedad de tumores con riesgo prácticamente equivalente, tales como mama, próstata, renal, y cerebral o incluso inferior a la de la población no afectada por el VIH como en el caso de colon, vejiga y tiroides. Los tumores con riesgo aumentado respecto a la población general serían el cáncer de pulmón, piel no melanoma, testículo, mieloma múltiple y leucemia mieloide.³⁷

Se analizó además la tendencia temporal de la incidencia observándose un incremento tanto en los TNAS-RI como en los TNAS-NRI. Por el contrario, los TAS disminuyeron progresivamente.

Por el contrario, en la cohorte HOPS los autores llegaron a la conclusión de que tanto los TAS como los TNAS-NRI disminuían a lo largo de los tres períodos mientras que no se objetivaron cambios con significación estadística en la incidencia de los TNAS-RI.³⁸

Es preciso señalar que sólo dos estudios han analizado la tendencia en la incidencia de cáncer en la población VIH utilizando como grupo control personas no infectadas similares demográficamente para varias agrupaciones de neoplasias y tipos específicos de cáncer^{108,117}.

El estudio más reciente se llevó a cabo en la cohorte de veteranos de Estados Unidos entre 1997 y 2012. Se establecieron cuatro períodos: 1997-2000, 2001-2004, 2005-2008 y 2009-2012.¹⁰⁸

En los pacientes con VIH, la tasa de incidencia estandarizada de los TAS y de los TNAS disminuyó desde el período inicial hasta el más reciente. Sin embargo, si atendemos a la clasificación propuesta, se observa una disminución de la incidencia sólo en los TNAS-NRI mientras que la incidencia de los TNAS-RI permanece estable a lo largo del tiempo.

El segundo estudio comparó la incidencia en una gran cohorte de personas infectadas o no por el VIH procedente del mismo sistema de salud, la Kaiser Permanente en California. De esta forma se aportaba una perspectiva única ya que todos los sujetos tenían una cobertura integral por el seguro con lo que la variabilidad en cuanto al acceso al tratamiento y servicios preventivos se reducía. Se analizaron los datos obtenidos entre 1996 y 2007.¹¹⁶ En este caso, las conclusiones divergen de las mencionadas en el estudio previo. En el presente trabajo, la tasa de incidencia de los TNAS-NRI no cambiaba de forma sustancial a lo largo del tiempo mientras que la de los TNAS-RI descendía a lo largo de los cuatro períodos.

En lo referente al riesgo, estaba aumentado en los TAS y en los TNAS-RI mientras que el asociado a los TNAS-NRI se encontraba elevado de forma muy ligera, acercándose al de la población general y el cáncer de próstata incluso con riesgo disminuido comparado con el grupo control. Ese riesgo iba disminuyendo para los TAS y para los TNAS-RI, pero no se modificaba para los TNAS-NRI.

Entre los TNAS-NRI sólo el riesgo relativo para el cáncer de pulmón disminuyó de forma estadísticamente significativa.

9. TENDENCIA EN LA INCIDENCIA DE LAS NEOPLASIAS EN LA POBLACIÓN GENERAL

Para entender la tendencia de la tasa de incidencia la población con VIH es importante analizar la tendencia en la incidencia de neoplasias en la población general ya que podría tener influencia en el riesgo relativo de los distintos cánceres en la población VIH. Para calcular el riesgo relativo de cáncer asociado a VIH se utiliza en la mayoría de los estudios el cociente entre las incidencias estandarizadas, o lo que es lo mismo, la relación entre los casos observados y los esperados. El número de casos esperados de la población VIH es calculado a partir de la incidencia estandarizada de la población general. Por este motivo podemos ver cambios en el riesgo relativo secundarios exclusivamente a cambios en la incidencia de la población general sin existir ningún cambio en la población que convive con el VIH.

En el estudio HACM se hizo un análisis de cómo las tasas de incidencia de cáncer en la población general contribuían a los patrones de incidencia de la población afectada por el VIH.²² En este estudio las tendencias en la incidencia en la población general fueron similares a las de la población afectada por el VIH, y contribuyeron a las tendencias observadas de varios TNAS en estos pacientes, tales como el anal, mama, colorrectal, hepatocarcinoma y pulmón. Entre los TAS, el descenso en la población general contribuyó al descenso en LNH y cáncer de cérvix.

En cambio, en otros estudios, la tendencia en la incidencia no es la misma en la población con infección por el VIH que en la población general. Por ejemplo, en el estudio realizado en el Consorcio de Cohortes de Norteamérica y Canadá ¹²⁰ la incidencia acumulada del linfoma no Hodgkin sólo disminuyó en esta población, y el cáncer colorrectal, así como el cáncer de cavidad oral y faringe, sólo disminuía en la población general. En otro estudio, el hepatocarcinoma sólo aumentó en la población general y en este mismo estudio mientras que sí se observó una tendencia descendente en la población infectada por el VIH del melanoma y el linfoma de Hodgkin, no se observaron cambios en la población general.⁵⁸ Por otro lado, el cáncer de cérvix, de pulmón y de cavidad oral y faringe tenían una tendencia descendente en la población general mientras que no cambiaba en la población portadora del VIH.

En el estudio de casos y controles de los veteranos, la incidencia del cáncer de pulmón disminuía tanto en infectados como no infectados.¹⁰⁸

En este mismo estudio, en los pacientes con infección por el VIH, la tasa de incidencia de los TAS disminuyó desde el período inicial hasta el más reciente mientras que en los pacientes sin VIH aumentó de forma modesta debido al aumento de la incidencia del linfoma no Hodgkin. Por otro lado, la incidencia del cáncer de cavidad oral y faringe no se modificó en la población con infección por el VIH mientras que disminuyó entre los no infectados.¹⁰⁸

Si clasificamos a los pacientes en función de si están relacionados con alguna coinfección también tenemos resultados divergentes entre ambas poblaciones y entre distintos estudios. Por ejemplo, en el estudio de casos y controles de los veteranos estadounidenses, la incidencia de los TNAS-RI permaneció estable para los pacientes

seropositivos mientras que aumentó en los pacientes sin infección por VIH debido principalmente al aumento de hepatocarcinomas.¹⁰⁸

Respecto a los TNAS-NRI en este estudio se observaron menores tasas de incidencia en ambas poblaciones, mientras que en el realizado en California no cambiaba de forma sustancial a lo largo del tiempo en ninguna de las dos.¹⁰⁸

En cambio, en el estudio de la Kaiser Permanente, la tendencia de la incidencia de los TNAS-RI era descendente en la población infectada por el VIH y ascendente en la población seronegativa.¹¹⁶ Además, encontramos datos contradictorios en la literatura sobre la tendencia de la incidencia de algunos tumores en la población general. En contra del estudio del consorcio de cohortes de Estados Unidos y Canadá,¹²⁰ las cohortes ASD y HOPS describieron una tendencia ascendente del cáncer colorrectal.¹⁰⁸

Existe consenso en la tendencia descendente en el sarcoma de Kaposi y LNH y en la tendencia ascendente del cáncer anal y de próstata. De igual manera parece que existe una estabilización del cáncer de mama.

Debemos mencionar que la incidencia del cáncer anal parece que aumenta en la población con infección por el VIH el doble que en la población general.⁵⁸

10. INCIDENCIA DE CÁNCER EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH EN LOS PAISES CON ESCASOS RECURSOS

Una gran proporción de la población infectada por el VIH reside en el África Subsahariana, donde el sarcoma de Kaposi y el cáncer de cérvix son las neoplasias más frecuentes, y al igual que en los países desarrollados, el riesgo de los tres tumores asociados a sida están elevados entre la población con infección por el VIH.^{121,122,123} Afortunadamente, con el acceso cada vez mayor al TAR en los últimos años se espera una reducción de estos tumores con el paso del tiempo.

Como ya hemos comentado previamente, la mayoría de los países africanos carecen de sistemas de registro poblacionales de cáncer. No obstante, se han analizado los datos de incidencia de los registros existentes en Uganda y Botswana que aportan la

evidencia de un descenso de casos de sarcoma de Kaposi que se asocian a la toma de tratamiento antirretroviral.^{121,124,125}

Sin embargo, los TAS todavía constituyen una enorme proporción de las neoplasias asociadas a VIH en la población subsahariana. Un estudio realizado en Uganda detectó además un riesgo elevado de LH, cáncer renal, tiroides, cáncer de endometrio y carcinoma escamoso de la superficie ocular (CESO).¹²⁶

Mientras el riesgo de LH y el CESO están bien documentados entre la población infectada por VIH, no se ha asociado con el cáncer renal, tiroides o uterino^{35,23} Resultados preliminares de estudio realizado en Nigeria^{35,127} indican un riesgo elevado de sarcoma de Kaposi, pero de LNH o cáncer de cérvix, aunque el número absoluto de neoplasias fue pequeño.

Otras publicaciones incluyen estudios de casos y controles, confirmando la alta prevalencia de TAS y el riesgo aumentado de cáncer de pulmón, hepatocarcinoma y cáncer anal.³⁵

Aproximadamente el 6% de la población afectada por infección del VIH reside en la India. Aquí existe el libre acceso al TAR desde el 2004. Se realizó un estudio en la ciudad de Pune,¹²⁸ con una población de 3.12 millones en 2011 y que dispone de un registro poblacional de cáncer. Se analizaron los datos entre 1996 y 2008.

El riesgo de cáncer en las personas con infección por el VIH fue 11 veces mayor que en la población general. Al contrario de los resultados de los estudios realizados en África con mayor proporción de los TAS, parece que los TNAS son los más predominantes en la India, con unos porcentajes del 11,5% y del 88,5% respectivamente. Hay que destacar que no se registró ningún caso de sarcoma de Kaposi.¹²⁸

Varios TNAS tenían un riesgo muy aumentado respecto la población general tales como el de cavidad oral, esófago, mama, leucemia no linfocítica, colorrectal y cáncer anal. Los TNAS con un riesgo moderadamente aumentado eran los de glándulas salivales, pene, nasofaringe y sistema nervioso central. Por último, los pacientes con VIH tenían un riesgo ligeramente elevado de cáncer de estómago.¹²⁸

Seis TNAS no demostraron mayor riesgo de aparición, en concreto melanoma, ovario, próstata, testículo, intestino delgado y leucemia linfocítica; y cinco tipos de cánceres no registraron caso alguno, el mesotelioma pleural, de nervio periférico, vulva, placenta y mieloma múltiple.¹²⁸

A pesar de las similitudes en los riesgos relativos estimados, el número absoluto de los distintos tipos de cáncer diferirá entre los países con diferentes recursos debido a variaciones en las tasas de incidencia de cáncer en la población general.

11. SITUACIÓN EN ESPAÑA

En nuestro país, el único estudio publicado diseñado para conocer la incidencia de los distintos tumores en la población VIH es el realizado en Cataluña, más concretamente en Tarragona y Girona. Se unieron los registros de sida y cáncer de estas poblaciones.¹²⁹

Este estudio estaba restringido a pacientes con diagnóstico de sida y se analizaron los datos comprendidos entre 1981 y 1999. Por tanto, sus resultados no son extrapolables a la población que actualmente convive con el VIH.

Al igual que en las publicaciones anteriormente mencionadas, el sarcoma de Kaposi y el LNH representaban la mayoría de los registros, con el 86% de los casos. En cambio, en las mujeres, estos dos tumores suponían únicamente el 33% de los diagnósticos siendo los más predominantes el cáncer de cérvix (21%) y la neoplasia cervical in situ (38%).

Se observó un riesgo aumentado de sarcoma de Kaposi, LNH y cáncer de cérvix. Además, en hombres también existía un riesgo aumentado de LH, hepatocarcinoma y cáncer de pulmón. En las mujeres destacaba el carcinoma de cérvix in situ. De forma global, el riesgo de TNAS se cuadruplicaba en los hombres y se duplicaba en las mujeres.

Cuando se comparaba el riesgo entre la era pre y post TAR, se encontró una disminución en el período post TAR para el sarcoma de Kaposi, LNH, cáncer de cérvix y TAS en general. Aumentó el riesgo del carcinoma cérvix in situ y no se mostraron los datos comparativos entre los dos períodos para otros tipos de cáncer. Ninguno de estos hallazgos fue estadísticamente significativo.

Se encuentra pendiente de publicación un estudio de casos y controles realizado en el País Vasco. En este estudio realizado entre el 2007 y el 2011 se ha encontrado una tasa de incidencia de los TNAS de 784/100.000 personas-año. Los tumores más frecuentemente encontrados fueron el hepatocarcinoma, el cáncer de pulmón, de cabeza y cuello, y por último en orden de frecuencia, el cáncer anal.¹³⁰





FUNDAMENTO





El cáncer es uno de los grupos de enfermedades de mayor importancia en Salud Pública. En la población general el cáncer es la segunda causa de muerte después de las enfermedades del aparato circulatorio, aunque en los hombres es, desde el año 2000, la primera causa de muerte. Así, de acuerdo con los datos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), en el año 2015, una de cada tres muertes en varones y una de cada cinco en mujeres en España, se debieron a tumores malignos; es decir más de una de cada 4 muertes en España fueron causadas por distintos tipos de cáncer. Además, de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), la principal causa de muerte en los hospitales españoles resultó ser un tumor, representando el 24,2% del total de las defunciones.

El cáncer siempre ha estado ligado a la población infectada por el VIH. Al inicio de la epidemia, el sarcoma de Kaposi, el linfoma no Hodgkin y el cáncer de cérvix formaban parte de los criterios definitorios de sida.

Posteriormente, con la llegada del tratamiento antirretroviral de gran eficacia, la esperanza de vida de los pacientes afectados por el VIH aumentó de forma muy importante. La mejora en la eficacia del tratamiento antirretroviral unido a la disminución de sus efectos secundarios, han reducido las complicaciones derivadas de la inmunodepresión y la posibilidad de muerte prematura.

Con el aumento de la edad y de la longevidad de la población portadora del VIH empezaron a describirse otros tipos de tumores que de forma clásica no estaban relacionados con el sida, como el cáncer de pulmón, el cáncer anal o el hepatocarcinoma. Numerosos estudios han constatado un aumento del número de casos de estos tumores debido al incremento de la población seropositiva.

Además, existen publicaciones que aseguran que el riesgo de sufrir algunas de estas neoplasias está aumentado en la población infectada por el VIH cuando se compara con la población general, como en el caso del cáncer anal, el hepatocarcinoma, el linfoma de Hodgkin o el cáncer de pulmón. Además, algunos autores aseguran que en la población portadora del VIH el cáncer se presenta de forma más agresiva, y en un estadio más avanzado que en la población seronegativa. También se ha asociado a pacientes más

jóvenes, estableciéndose los diagnósticos de cáncer incluso diez años antes que en la población general.

Son varias las hipótesis formuladas para justificar este exceso de tumores en la población con infección por el VIH, entre ellas, la alta prevalencia de coinfección por otros virus, el efecto directo del VIH o la alta prevalencia de otros factores de riesgo en esta población, como el tabaco.

Por otro lado, la clasificación de los tumores no asociados al sida no es uniforme en los distintos estudios. Por este motivo, los resultados publicados acerca del riesgo de cáncer en la población infectada por el VIH no son homogéneos. Algunos estudios concluyen que sólo existe un riesgo aumentado de cáncer en aquellos tumores relacionados con infección, pero no de forma global.

Todo esto tiene como consecuencia que los resultados de los diferentes estudios no sean comparables entre sí.

La información sobre la epidemiología del cáncer en la población portadora del VIH es crucial desde el punto de vista de la Salud Pública. Sin el conocimiento de estos datos resulta imposible establecer estrategias de prevención y diagnóstico precoz que disminuyan el impacto de estas neoplasias en dicha población.

Los datos de los que disponemos proceden, sobre todo, de Estados Unidos, Francia, Suiza y Australia. Aunque la mayoría de la población seropositiva vive en países con recursos escasos, la información procedente de estos países todavía es muy limitada. La ausencia de sistemas de registro es la causa principal de esta carencia de datos.

Muchos de los estudios realizados han unido los registros de personas con infección por el VIH y cáncer para analizar la incidencia de neoplasias en esta población. Para minimizar el riesgo de pérdida de casos algunas cohortes han incluido los casos de cáncer durante el seguimiento de los pacientes. Este es el caso de la cohorte de la Red Nacional de Investigación en Sida (Co-RIS).

El único estudio publicado en nuestro país para conocer la incidencia de los distintos tumores en la población VIH se realizó en Cataluña. Se incluyeron únicamente pacientes con diagnóstico de sida por lo que sus resultados no reflejan la situación clínica

actual de todas las personas que conviven con el VIH. Como ya hemos mencionado previamente, en nuestros días sólo una pequeña proporción de los pacientes infectados por el VIH desarrollarán sida.

Para la evaluación del impacto del cáncer en esta población, no sólo es importante conocer la incidencia sino también su variación a lo largo del tiempo.

Aunque hay numerosos estudios que han analizado la incidencia de neoplasias en los pacientes que conviven con el VIH/sida, muy pocos han incluido información sobre el período post-TAR más reciente. El trabajo realizado en Cataluña sólo incluyó datos hasta 1999.

Podría ser que a medida que nos acercamos a la época actual observemos una estabilización de la incidencia de estos tumores. En el estudio D:A:D se analizaron los datos de esta colaboración internacional de cohortes de Estados Unidos, Europa y Australia entre 2004 y 2010 y llegaron a la conclusión de que la incidencia del cáncer de pulmón, del linfoma de Hodgkin y el cáncer anal se había estabilizado.¹⁰⁵

Este trabajo ha sido concebido con el propósito fundamental de conocer la incidencia de cáncer en la población española que vive con el VIH en la era moderna del tratamiento antirretroviral. Analizaremos si el riesgo de cáncer de la población infectada por el VIH es superior al de la población no infectada y estudiaremos si existe alguna tendencia en la incidencia durante el período analizado.

Con ello, conoceremos el impacto real del cáncer en las personas que viven con VIH en España y dispondremos de los datos necesarios para evaluar estrategias de prevención y diagnóstico precoz.



OBJETIVOS





En el momento actual la incidencia del cáncer en la población infectada por el VIH no es bien conocida. En la literatura médica se han publicado algunos trabajos donde determinan la incidencia de cáncer en este grupo de pacientes. Es norma general distribuir los tipos de tumores entre el grupo de tumores asociados a sida y los no asociados a sida. Además, en algunas investigaciones, se diferencian los tumores según se consideren de etiología vírica o no.

En esta investigación nos hemos marcado los siguientes objetivos:

Objetivo general

Conocer la incidencia global del cáncer en la población infectada por el VIH en la población española.

Objetivos específicos

1.- Analizar la incidencia de los tumores que afectan a los pacientes infectados por el VIH, agrupados por grupos de tumores según los criterios antedichos, agrupando los grupos de tumores en los siguientes grupos:

- a) Tumores clásicamente asociados a sida.
- b) Tumores no asociados a sida.
- c) Tumores no asociados a sida y asociados a etiopatogenia de origen vírico.
- d) Tumores no asociados a sida ni a infección vírica.

2.- Estimar la incidencia de cada tipo de tumor de manera individualizada. Detallar qué tumores son los más frecuentes dentro de cada grupo y en general.

3.- Estudiar la evolución de la incidencia en el tiempo con el fin de detectar tendencias temporales en la incidencia, de forma global, por grupos y para cada tumor de manera individualizada.

4.- Calcular el riesgo de padecer un tumor en las personas con infección por el VIH en comparación con la población general española.

5.- Determinar el número de tumores registrados según el diagnóstico específico y su proporción en cada grupo.



PACIENTES Y MÉTODOS





1. ÁMBITO DEL ESTUDIO

El ámbito de este estudio es nacional, en todo el territorio del Estado Español. España es un país desarrollado situado en el sudoeste del continente europeo y pertenece a las Instituciones Europeas desde el 1 de enero de 1986.

El último censo realizado en 2011 por el INE detalla que España cuenta con 46.815.916 habitantes. La estimación de la población a 1 de Julio de 2017 es de 46.468.102, de los que mujeres son 23.654.467 y varones 22.813.635.

La pirámide de población española se corresponde a un país desarrollado, europeo y demográficamente con tendencia a gran envejecimiento de la población (Figura 4).

Figura 4: Pirámide de la población española en 2010



Según los datos del Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad, las personas por VIH podrían llegar a 150.000. Esta cifra es aproximada, pues hasta un 30% de los casos no estarían diagnosticados. Por ello todas las cifras de incidencia de infección por VIH son estimativas. La incidencia de población estimada que se encuentra infectada por el VIH en España sería de 0,3 % de la población general.

2. FUENTES DE INFORMACIÓN

Para el desarrollo de este trabajo se han obtenido los registros de dos bases de datos. La base de datos de la Cohorte Española de la Red de investigación en Sida (CoRIS), que documenta la incidencia de eventos de distinta naturaleza y los relaciona con parámetros clínicos, demográficos y biológicos de pacientes infectados con el virus VIH.

También hemos obtenido información de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) cuyo portal digital suministra información sobre las incidencias de los tumores en la población española. Además, gestiona estudios comparativos con las incidencias en otros países.

CoRIS es una cohorte abierta, prospectiva y multicéntrica constituida en 2004, donde se reclutan pacientes con infección confirmada por VIH, que son atendidos en unidades de VIH/sida del Sistema Nacional Español de Salud.

Esta Cohorte se asocia a un repositorio de muestras biológicas (Biobanco).

Integran la cohorte todos aquellos hospitales que manifestaron interés en participar en el proyecto, y que en su gran mayoría forman parte de la Red de Investigación de SIDA ya sea como centros core o como grupos clínicos asociados, que contaban con una unidad centralizada de atención de pacientes VIH y con la capacidad necesaria para el manejo de muestras biológicas y de información clínica. Se mantiene abierta la posibilidad de incorporación de nuevos hospitales.

En una primera fase 2004-2006 participaron 19 hospitales públicos localizados en 9 de las 17 Comunidades Autónomas de España. En 2007 eran ya 29 los hospitales públicos incluidos que aumentaron a 34 en 2013, ubicados en las 17 Comunidades Autónomas de todo el país. Hasta el 30 de noviembre de 2015 se ha incluido en CoRIS información de 12.339 pacientes y hay 18.658 muestras biológicas almacenadas en BioBanco correspondientes al 59% de los pacientes. El reclutamiento de nuevos pacientes sigue abierto.

En cada hospital participante se incluyen en la cohorte todos los pacientes atendidos por primera vez después de la inclusión del hospital en el estudio, y que cumplen los siguientes criterios: mayor de 13 años, con un diagnóstico de infección por el

VIH confirmado, que no han recibido tratamiento antirretroviral y que firman un consentimiento informado para participar en el estudio. En el caso de pacientes que cumplen criterios de inclusión pero que fallecen antes de poderles solicitar su consentimiento, se recoge de forma anónima un conjunto mínimo de información.

Todos los comités éticos de cada hospital han autorizado la participación en CoRIS y en todos los pacientes que dan su consentimiento informado específico, se recogen muestras de sangre, que se almacenan en un BioBanco centralizado para toda la cohorte. En estos casos, se recoge una muestra basal antes del inicio del tratamiento antirretroviral, y una muestra de seguimiento anual a partir de entonces. Este BioBanco está ubicado en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid y ha obtenido el certificado de calidad UNE-EN-ISO 9001. La obtención tanto de los datos, como de las muestras para el BioBanco se realiza durante las visitas rutinarias del paciente a las consultas hospitalarias.

El centro coordinador de datos está ubicado en el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III de Madrid. Se diseñó una aplicación informática que permite la grabación de la información que se recoge en la cohorte.

Los hospitales que integran la cohorte envían al centro coordinador toda la información de los pacientes incluidos, desde su primera visita a su última revisión en este centro. El centro coordinador realiza un exhaustivo control de calidad interno, envía al hospital un informe con los resultados y el hospital vuelve a enviar de nuevo toda la información ya depurada y/o confirmada. Cuando el centro coordinador dispone de la información de todos los hospitales y después de superar los controles de calidad, genera una base de datos única que se utiliza para los análisis estadísticos y para enviar a las colaboraciones internacionales. CoRIS participa en varias colaboraciones internacionales: COHERE (PLATO II, Linfomas y EUROCOORD-CHAIN), ART *Collaboration and HIV Causal*.

Una agencia especializada realiza una auditoria externa de la cohorte, verificando que la información que consta en la base de datos es concordante con la historia clínica del paciente. Esta auditoria se realiza anualmente al 10% de los pacientes incluidos en cada hospital.

La periodicidad de las visitas de los pacientes es la establecida por el clínico responsable. Hasta el año 2008 se solicitaba la actualización semestral de los miembros

de la cohorte. Ahora la actualización se realiza anualmente. El seguimiento de cada paciente finaliza cuando se produce el fallecimiento o el cambio definitivo de centro de seguimiento a otro no integrante de la cohorte. En el año 2008 se estableció un convenio institucional con el Instituto Nacional de Estadística para obtener las causas de muerte de los pacientes CoRIS ya fallecidos.

Para asegurar la confidencialidad de datos de los pacientes incluidos, pero a su vez para ser capaces de detectar posibles pacientes incluidos a la vez en distintos hospitales, a cada paciente se le asigna un identificador unívoco formado por las iniciales de sus apellidos, la fecha de nacimiento y el sexo. Este identificador también permite en aquellos pacientes incluidos en la cohorte que cambian a otro centro hospitalario participante, poder recuperar su información y continuar su seguimiento, disminuyendo así las pérdidas en la cohorte.

La información de los pacientes se recopila mediante cuestionarios estructurados, uno a la entrada en la cohorte y otro para los seguimientos anuales. Este conjunto mínimo de datos incluye variables sociodemográficas, del diagnóstico de la infección por VIH y de la realización de pruebas previas de VIH con resultado negativo, clínicas, analíticas, de tratamientos, y referentes a la mortalidad.

Se recogen todas las enfermedades de la clasificación de eventos definitivos de sida de CDC/OMS 1993 diagnosticadas al paciente desde su diagnóstico de infección por VIH, con la fecha de diagnóstico. También se consignan todas las enfermedades definitivas de sida que se presenten durante el seguimiento, aunque no originen un cambio de estadio.

En cuanto a los denominados eventos no sida, se recogen los cardiovasculares, renales, hepáticos, óseos, metabólicos y psiquiátricos. También se recogen las neoplasias no recogidas en el apartado de enfermedades definitivas de sida (Tabla 1).

Tabla 1: Neoplasias no recogidas en el apartado de enfermedades definitorias de sida. Código y enfermedad

| Código | Enfermedad | Código | Enfermedad |
|--------|----------------------|--------|--|
| 01 | Angiosarcoma | 15 | Hígado |
| 02 | Anal | 16 | Riñón |
| 03 | Colon | 17 | Útero (no cérvix) |
| 04 | Mama | 18 | Otras (literal) |
| 05 | Próstata | 20 | Seminoma |
| 06 | Pulmón | 21 | Huesos |
| 07 | Recto | 22 | Displasia cervical/carcinoma in situ (grado 2 o más) |
| 08 | Vesical | 23 | Laringe |
| 09 | Leucemia | 24 | Esófago |
| 10 | Linfoma de Hodgkin | 25 | Labio |
| 11 | Melanoma maligno | 26 | Ovario |
| 12 | Mieloma | 27 | Páncreas |
| 13 | Cerebro (no linfoma) | 28 | Pene |
| 14 | Estómago | 29 | Displasia anal (grado 2 o más) |

La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) es el órgano cooperativo de los registros de cáncer de base poblacional de Albacete, Asturias, Canarias, Comunidad Valenciana, Cuenca, Ciudad Real, Girona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, País Vasco y Tarragona, y del multihospitalario Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP) como uno de los principales elementos del sistema de información del cáncer en España. Se constituyó a finales de 2010 con el objetivo de obtener y proporcionar a las autoridades sanitarias y a la comunidad científica los resultados sobre incidencia, supervivencia y prevalencia del cáncer en España y la creación de una base de

datos conjunta que asegure la calidad de los datos y la máxima actualización posible de las mismas.

El trabajo en Redecan está dirigido por el Consejo de Dirección, el cual está compuesto por un representante de cada uno de los registros de cáncer (preferiblemente con formación médica, epidemiológica y estadística) como miembros de pleno derecho. Al Consejo de Dirección también pueden asistir miembros de otros registros en vías de consolidación como miembros observadores. Se reúnen periódicamente, establecen las normas de funcionamiento de la Red y toman decisiones oportunas sobre los distintos temas.

Además, en Redecan se han establecido una serie de grupos de trabajo para ir avanzando en los objetivos de la Red: criterios de inclusión de registros en la RED, normas de funcionamiento, proyectos cooperativos, autorías, formación, comparabilidad, estandarización y calidad de los datos, financiación de actividades, base de Datos Conjunta, estimaciones nacionales, demografía, web y tumores raros.

La recogida de datos se realiza, en gran parte, de forma activa, aunque en general coexisten ambos métodos:

- **Recogida activa:** es el personal del Registro el que acude a las distintas fuentes de información para obtener los datos. A partir de la documentación, en general las historias clínicas son el documento base, se extrae la información necesaria para que el caso pueda ser registrado.
- **Recogida pasiva o notificación:** el personal de cada fuente cumplimenta los impresos de notificación y los remite al Registro. Este procedimiento actualmente es excepcional. Se realiza una evaluación periódica de las fuentes que permite ajustar los recursos del Registro y modificar el flujo de las consultas, en relación con aquellas fuentes que, por la experiencia acumulada, garanticen la suficiente exhaustividad y calidad para la recogida de información, evitando una inversión de recursos en fuentes que sean redundantes, de baja calidad o en las que no se precise hacer una consulta sistemática, sino ocasional para resolver los casos problema.

Los Registros de Cáncer obtienen información de diversas fuentes, públicas y privadas, para: a) identificar posibles casos, b) confirmar que son verdaderos casos registrables, bajo los criterios definidos por el propio Registro, y c) recoger datos más detallados, en función de los objetivos del Registro.

La selección de fuentes de información se realiza de modo que se garantice la exhaustividad y la validez de la información. El procedimiento permite integrar la información de una misma persona procedente de distintas fuentes y detectar los casos ya registrados, distinguiendo si se trata de tumores primarios múltiples o de posibles casos duplicados.

Antes de iniciar la actividad de un Registro, se analiza detenidamente: a) la utilidad de cada uno de los ítems que se desee incluir, en relación con los objetivos del Registro; b) si esa información existe en la documentación a la que se tiene acceso, y c) la calidad de esa información. Por ello, cuando se plantea añadir un nuevo ítem de información, se cuestiona su necesidad y si los recursos con los que cuenta el Registro lo hacen posible.

Las definiciones de los diferentes ítems de información del Registro y la codificación de los mismos, es compatible con la de otros sistemas de información de ámbito nacional o internacional, lo que facilita su comparabilidad.

La información registrada se divide en tres grandes bloques:

1. Identificación personal: se dispone de una clara identificación del paciente para poder contrastar los datos procedentes de diferentes fuentes y así evitar las duplicidades, tanto en el registro de los casos, como en el seguimiento. La información recogida incluye nombre y apellidos, y también otros datos como la fecha de nacimiento. Se añade además, un número de identificación personal (D.N.I., nº único de historia de Salud, número de Seguridad Social) que, en caso de duda, facilite este procedimiento.

2. Datos sobre la enfermedad: que incluye, aspectos relacionados con la historia de la enfermedad, la localización anatómica del tumor y sus características morfológicas.

3. Fuentes de información: se hace constar la procedencia de los datos recogidos, lo que permite una nueva consulta en caso de que ello fuera necesario.

Debido a que las bases de datos de los Registros de Cáncer de Población (RCP) contienen datos personales y, de manera muy especial, datos relativos a la salud, esta información se encuentra sometida a normas muy estrictas de acuerdo a la legislación actualmente vigente en España, así como en todo el ámbito europeo.

En los RCP se mantiene la confidencialidad de los datos registrados mediante:

- Compromiso individual escrito de las personas que tienen acceso al Registro, a mantener la confidencialidad de los datos.

- Control de la información considerada confidencial mediante claves de acceso a los ordenadores, archivos cerrados y destrucción de material con identificación cuando ésta ha dejado de ser de utilidad. Acceso restringido al espacio físico del Registro de las personas ajenas al mismo.

- Cesión restringida de la información, facilitando sólo datos agregados que no permiten la identificación de los casos. Únicamente se facilitará información individualizada a la propia fuente informante.

- Cada registro de cáncer además de su propio documento interno en cuanto a la protección de datos y mantenimiento de la confidencialidad, sigue las normas correspondientes a la legislación vigente en su ámbito de acción.

3. MÉTODO

La recogida de los registros procedentes de las bases de datos mencionadas, se han configurado siguiendo criterios comparativos entre la población infectada por el VIH y la población general.

3.1. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

3.1.1. Selección de los pacientes con infección por el VIH

Son todos los pacientes reclutados en CoRIS. La cohorte establece antes de la recogida de datos una serie de criterios:

1º.- Diagnóstico confirmado de VIH, por métodos validados y realizado en cada centro de entre los que remiten los casos a la red.

2º.- Edad mayor de 13 años.

3º.- No haber recibido tratamiento antirretroviral

4º Firmar un consentimiento informado para participar en el estudio.

3.1.2. Pacientes no infectados por el VIH

Se refiere al total de la población española que tiene acceso al Sistema Nacional de Salud.

3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Con el fin de obtener los resultados de incidencia del cáncer en la población infectada por el VIH y compararlo con la población general, se realiza un análisis de los datos aportados por la base de datos CoRIS y se relaciona con los datos de la población general extraídos de la Red Española de Registros de Cáncer.

Se define a la población infectada por el VIH a toda aquella que ha sido diagnosticada en cada centro de los que participan en el estudio y así viene documentado en la base de datos de CoRIS.

Se definen las tasas de incidencia de cáncer en la población infectada por el VIH, empleando métodos estadísticos y a partir de la base de datos de CoRIS.

También se comparan la incidencia estandarizada de cáncer en los pacientes con infección por VIH y la población general. Para ello se toma como referencia los datos aportados por la red CoRIS, para los pacientes con infección por el VIH, y los datos convenientemente procesados de REDECAN.

Por otra parte, se analiza la incidencia del cáncer en pacientes con infección por el VIH para diversos tipos concretos de tumor cuyo diagnóstico sigue la clasificación ICD-9.

También estudiaremos la incidencia de los tumores agrupados según criterios clínicos atendiendo al exhaustivo estudio de la literatura para definir las variables a estudio. Para este fin se agrupan los cánceres en diversos grupos según dos criterios:

El primer criterio distingue entre tumores clásicamente relacionados con el sida o no.

De entre los tumores que no están tradicionalmente asociados al sida, se emplea el segundo criterio, que se sintetiza en diferenciar entre tumores relacionados con etiología vírica o no.

Todo ello con el fin de determinar la incidencia en la población afecta por el VIH y su comparación con la población general.

3.3. DISEÑO Y SELECCIÓN DE LAS VARIABLES

Se han seleccionado las variables del estudio a partir de los objetivos y el diseño del mismo:

a) Variables demográficas: edad y sexo.

b) Variables dependientes del cáncer. Con el propósito de averiguar la incidencia de los tumores y los tumores agrupados, se registra qué tipo de cáncer presenta cada individuo. Dividiremos entre variables de grupos de tumores según la división expuesta en los objetivos registrando cada tumor en particular. El criterio de inclusión consiste en el registro de esa patología en la base de datos de la Cohorte CoRIS.

b.1) Las variables de grupo de tumor son:

- **TAS:** Tumores asociados a sida
- **TNAS-RI:** Tumores no asociados a sida con etiología vírica asociada.
- **TNAS-NRI:** Tumores no asociados a sida ni relacionados con infecciones víricas.

b.2) Las variables de tumores específicos se distribuyen en los anteriores grupos y también se registran de manera específica:

b.2.1.-Tumores asociados tradicionalmente a sida. Se registra si el paciente presenta o no los siguientes tumores de forma específica:

- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma no Hodgkin.
- Cáncer de cérvix. Se excluye el de otras partes del útero.

b.2.2.- Tumores no asociados tradicionalmente a sida y que en su etiología se ha referido la asociación a una infección vírica. También aquí anotamos si el paciente padece o no los tipos de neoplasias que constituyen las variables.

- Hepatocarcinoma. Este tipo de tumor se asocia a los virus de la hepatitis tanto del tipo B como C. En CoRIS existen registros específicos de infección de los pacientes por estos virus.

- Cáncer anal. Este tipo de tumor se asocia a infecciones por el virus del papiloma humano. En CoRIS no existen registros sobre la infección concomitante por este virus en concreto por lo que no se puede recoger esta infección vírica como variable.

- Linfoma de Hodgkin. Tradicionalmente asociado a infección por el virus de Epstein-Barr; la Cohorte CoRIS no registra este tipo de infección, por lo que al igual que en el apartado anterior, la infección por este virus no se recoge como variable.

- Cáncer de cabeza y cuello. Son aplicables todos los comentarios que hemos realizado para el cáncer anal.

- Cáncer de pene. Nos encontramos en el mismo escenario que en el cáncer anal. En este tipo de cáncer solo existe un registro, por lo que se ha incluido como cáncer del grupo TNAS-RI, aunque no se puede extraer ninguna conclusión para este tipo de tumores.

b.2.3.-Tumores no asociados a sida y sin relación con infecciones víricas. Se registra si los pacientes padecen o no los siguientes tipos de cáncer:

- Cáncer de pulmón. Sólo se han registrado los cánceres registrados como cáncer de pulmón y bronquios, y se han descartado los tumores que se han agrupado en "tumores de otras partes específicas del aparato respiratorio".

- Cáncer de mama.

- Cáncer colorrectal. Hemos agrupado los casos que en la cohorte se registran como cáncer de colon y como cáncer de recto.

- Cáncer de próstata.

- Cáncer de útero. Se excluye el de cérvix, que se recoge en una variable dentro de los tumores relacionados tradicionalmente con el sida.

- Resto de tumores que no incluyen a los anteriores. En este apartado se incluyen todos los tumores que siendo TNAS-NRI, no se encuadran en ninguno de los anteriores tipos de cáncer.

El recuento de los diagnósticos de cáncer representa la parte más importante de la recogida de los datos y su distribución en cada una de las variables. Con ello se podrá conocer la incidencia de cada uno de esos grupos de tumores y de cada tumor en concreto.

Los casos donde se ha registrado el diagnóstico de neoplasia maligna, pero se desconoce el diagnóstico concreto de la misma, se han agrupado en la variable "tumores indeterminados". Esta variable recoge 20 casos, y se puede emplear para calcular la incidencia total de cáncer en la población VIH y su comparación con la población general, pero no se incluye el estudio de grupos de neoplasias.

Por otra parte, hemos de reseñar que uno de los diagnósticos específicos de cáncer son los casos donde se han diagnosticado como metástasis. De los pacientes registrados con ese diagnóstico, una proporción ha podido recibir el diagnóstico del primario, por lo que los tumores han sido incluidos en los grupos correspondientes.

En los casos de ausencia de diagnóstico del primario, se han recogido en la variable "diagnóstico de metástasis" y en este caso no podemos distribuirlos ni siquiera en las variables de grupo de tumores, por lo que, al igual que en los casos de "tumores

indeterminados", solo podemos emplearlos para calcular incidencias de cáncer en la población VIH y su comparación con la población general.

c) Variables cronológicas. Con el fin de establecer una tendencia de la incidencia de cada tumor o grupo de tumores, se registra la incidencia dependiendo del intervalo temporal. En la muestra de este estudio no se dispone de datos de la era pre-TAR ni de TAR precoz, por lo que sólo puede determinarse la tendencia en fechas recientes. Se han diferenciado los intervalos en:

c.1.- Período 2004-2009: Registra los casos que han sido incluidos en CoRIS entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2009.

c.2.- Período 2010-2015: para los casos de entrada entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2015.

3.4. DISEÑO Y SELECCIÓN DE LAS POBLACIONES PARA ESTUDIO DE LA INCIDENCIA

Con el fin de determinar la incidencia de una patología concreta en una población es preciso calcular la tasa de incidencia.

Por ello es necesario conocer el momento exacto en el que el paciente entra en la cohorte CoRIS y sobre todo el momento exacto en el que el cáncer le es diagnosticado, lo que lleva al principal criterio de exclusión de casos para el cálculo de la tasa de incidencia. Así pues, se excluyen del estudio de tasas de incidencia todos aquellos pacientes y los tumores que han sido diagnosticados antes de los intervalos estudiados o que han sido diagnosticados con anterioridad a su entrada en la cohorte.

Se han establecido dos criterios de exclusión para la muestra del estudio de tasas de incidencia:

- 1) Pacientes con diagnóstico de cáncer previo a su entrada en la cohorte CoRIS.

- 2) Pacientes con diagnóstico de cáncer fuera de los períodos considerados y antedichos, eliminando los casos diagnosticados en los tres primeros meses tras su entrada en la cohorte, pues se consideran casos prevalentes.

Con todo ello se definen los casos válidos los que han sido diagnosticados de un cáncer en dentro del tiempo determinado para los períodos a estudio. Se define cáncer como las neoplasias de estirpe maligna así determinadas en la clasificación CIE-9.

3.5. MÉTODO ESTADÍSTICO: CÁLCULO DE LAS TASAS DE INCIDENCIA Y DE LA RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA

La tasa de incidencia (TI) es la relación entre el número de nuevos casos a lo largo de un período concreto y la suma de los períodos de riesgo de cada uno de los individuos enfermos a lo largo del período que se especifica. Se han calculado las tasas de incidencias para los períodos 1/1/2004 al 31/1/2009 y del 1/1/2010 al 31/1/2015, para hombres y mujeres por separado y también conjuntamente.

La fórmula matemática es:

$$TI = \frac{\text{Número de casos en el período}}{\text{La suma del tiempo en años de los períodos en riesgo de cada uno de los sujetos}}$$

El intervalo de confianza al 95% que hemos utilizado es el siguiente.

$$TI \pm 1,96 \sqrt{\frac{TI}{\text{La suma del tiempo en años de los periodos en riesgo de cada uno de los sujetos}}}$$

Para los cálculos de las incidencias se ha utilizado la estandarización europea, el método de estandarización utilizado consiste en calcular la tasa de incidencia en cada grupo de edad por separado y posteriormente multiplicar ese número por el peso

específico otorgado según el criterio de estandarización. Después la suma de éstas proporciona la tasa de incidencia estandarizada.

Para estimar la tendencia de la incidencia entre los períodos a estudio, hemos calculado la razón de tasas de incidencia.

La razón de tasas de incidencia (RTI), es el cociente entre las tasas de incidencia de ambos grupos, poniendo en el denominador la del grupo de referencia.

La fórmula del intervalo de confianza que hemos utilizado para esta medida es el siguiente.

$$RDI^{1 \pm \frac{1.96}{\chi^2}}$$

Donde el valor χ^2 se calcula de esta forma:

$$\frac{\left(d_1 - L_1 \frac{d}{L}\right)^2}{d \frac{L_1}{L} \left(1 - \frac{L_1}{L}\right)}$$

Donde tenemos que **d1** es el número de pacientes del primer período, y **L1** el total de años persona en el primer período, **d** es el total de pacientes de los dos períodos, y **L** corresponde al total de horas persona de los dos períodos.

Hemos utilizado el intervalo de confianza al 95% como equivalente a realizar un contraste. Es decir, si el 1 no está incluido en el intervalo podemos asegurar que el p-valor para el contraste de igualdad de tasas de incidencia es inferior a 0.05.

3.6. CÁLCULO DE RIESGOS RELATIVOS

En el último apartado compararemos el riesgo de presentar cáncer en general y el riesgo relativo de padecer diversos tipos de tumores en relación a la población general.

Para estimar el riesgo relativo de la población con infección por el VIH se ha calculado la razón de tasas de incidencia entre la población con infección por VIH y la población general española.

Se ha obtenido la incidencia de la población general española en el período 2004-2009 a partir de los datos de REDECAN desde el año 2003 al año 2007, pues la evolución en estos años ha correspondido a un valor casi invariable. Es preciso tener en cuenta que el primer período se corresponde con el inicio de CoRIS, lo que justifica que el número de años paciente es inferior al segundo período y que el diagnóstico de cáncer está muy próximo a la entrada de los pacientes en la cohorte. Por todo ello, la estimación del riesgo relativo en este primer período puede no ser suficientemente fiable.

Para el período 2010-2015, a partir de los datos disponibles en REDECAN de los años 2012, 2014 y 2015, se ha realizado una regresión lineal de la tasa de incidencia sobre el tiempo y se ha utilizado el pronóstico de esa regresión como estimación de la incidencia de la población general. Por otro lado, durante el segundo período las pérdidas de pacientes en CoRIS son menores que en el primero y las entradas en la cohorte posibilitan un mayor número de años paciente que hacen más fiables los análisis estadísticos.

Por todo lo referido se ha calculado el riesgo relativo a partir de los datos de incidencia de la población afecta por VIH y la población española en el segundo período.

Para realizar el contraste entre la incidencia de la población con VIH y la población general española se ha utilizado un contraste asintótico basado en distribución normal ya que el tamaño muestral es elevado. Si el valor del contraste es inferior a 0.05 se ha considerado como estadísticamente significativo.

RESULTADOS





1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES DE LA COHORTE

Hasta el 30 de noviembre de 2015, fecha de censura de la base de datos para este estudio, se había incluido en CoRIS información de 12.239 pacientes. La mediana de edad de los pacientes incluidos en la cohorte es de 41 años, con un rango intercuartílico entre 34 y 48 años. El porcentaje de varones es del 83,96% (N=10.276) y el de mujeres el 16,04% (N=1.963).

Atendiendo al nivel de estudios, el 23,76% poseen estudios de tipo universitario o superior, y el 26,17% habían completado los estudios de bachillerato o similar. Además, el 22,84% finalizaron sus estudios de enseñanza secundaria obligatoria, el 6,41% completaron estudios primarios y un 3,77% no completaron la enseñanza primaria o bien no poseían estudios.

La vía de transmisión del VIH por transmisión homosexual o bisexual con 7.221 casos representa el 59% del total, y la heterosexual se detectó en 3.551 casos, siendo el 28,69%. La vía de contagio por uso de drogas por vía parenteral se documentó en 1.061 casos, que supone el 8,67%. En 151 casos la vía ha sido otra, y en 295 pacientes se desconoce el mecanismo de contagio.

En cuanto al consumo de tabaco, en 6.460 individuos se recogió información sobre si tenían ese hábito, respondiendo afirmativamente 3261, el 50,48% de ellos. El consumo de alcohol sólo se ha documentado en 2.601 pacientes con 4.530 registros. De esos 4.530 registros, 2.992 han sido de valor cero, el 66,05%. En cuanto a drogas consumidas por vía parenteral, se han obtenido 3881 registros en 2.866 pacientes. De ellos, 119 son positivos para consumo, el 3,07%.

Se ha determinado la prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C, obteniendo un resultado positivo en 1.379 de los 10.367 pacientes analizados, lo que supone un 13,3%. Respecto a la prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis B, el 4,88% de los 9025 pacientes testados han resultado positivos.

En cuanto a variables inmunoviológicas, se han realizado 144.181 determinaciones de CD4 en 12.180 pacientes. La mediana del valor del recuento de CD4 se corresponde a 507 células por mm³, con un rango intercuartílico entre 346 y 693

células/mm³. Otro parámetro que registra CoRIS es la carga viral plasmática del VIH. Se han obtenido 145.452 determinaciones en 12.177 pacientes, resultando ser la mediana 45 copias/ml y la media 43901,74 copias/ml. En la tabla 2 se detallan los niveles de CD4 y la carga viral de los pacientes a la entrada en la cohorte.

Tabla 2: Niveles de CD4 y carga viral a la entrada en la cohorte

| | CATEGORÍA | N (%) |
|---|----------------------------------|--------------|
| NIVELES DE CD4 (células/mm ³) | < 200 | 2487 (23,3%) |
| | 201-350 | 2405 (17,7%) |
| | 351-500 | 2534 (20,8%) |
| | >500 | 4394 (36%) |
| NIVELES DE CARGA VIRAL (copias/ml) | <10 ⁵ | 8081 (66,3%) |
| | 10 ⁵ -10 ⁶ | 3601 (29,5%) |
| | >10 ⁶ | 494 (4%) |

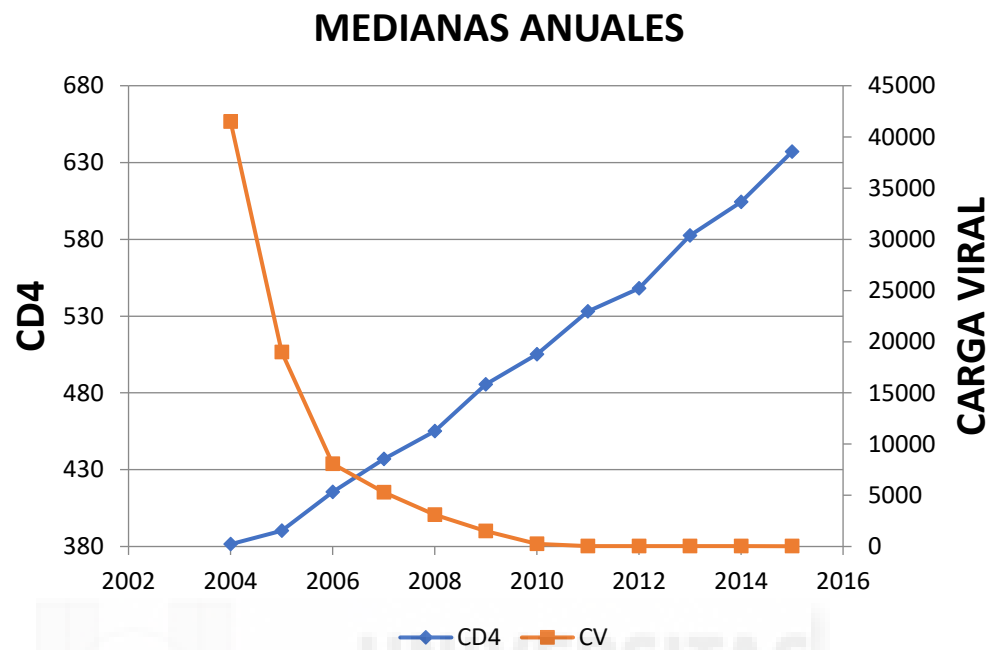
N= Número de sujetos.

En el período 2010-2015 se ha conseguido mejor control inmunoviroológico de la infección VIH respecto al período 2004-2009, tal y como se representa en la tabla 3 y en la figura 5.

Tabla 3: Comparativa del control inmunoviroológico de los sujetos incluidos en el período 2004-2009 y 2010-2015

| | | PERÍODO 2004-2009 VALOR (IC 95%) | PERÍODO 2010-2015 VALOR (IC 95%) | p-valor |
|--------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|
| CD4+ | Porcentaje de tiempo con CD4+<200 | 12.81 % (12,06-13,56) | 6.35% (5,95-6,75) | p<0,0001 |
| CARGA VIRAL | Porcentaje de tiempo con <200 copias/ml | 40,39% (39,32-41,46) | 58,24% (57,44-59,04) | p<0.0001 |

Figura 5: Evolución anual de las medianas de linfocitos CD4+ y de la carga viral entre los años 2004 y 2015



Los pacientes que han desarrollado sida alcanzan la cifra de 1.827, representando el 14,93% del total. La mortalidad de los pacientes durante el período de estudio se cifra en 442 casos que supone el 3,61% de los pacientes.

El tratamiento antirretroviral fue iniciado por 9.485 pacientes, representando el 77,5 % de los pacientes infectados por el VIH.

En la tabla 4 se resumen las características de los pacientes de la cohorte.

Tabla 1: Características generales de los pacientes de la cohorte CoRIS

| | | Número (%) N= 12239 |
|-------------------------------------|--|---|
| Edad | Mediana (RIC) | 41 años (34-48) |
| Sexo | Hombres Mujeres | 10276 (83,96%) 1963 (16,04%) |
| Nivel de estudios | Sin estudios/Primaria incompleta Primaria completa (hasta 5ºEGB) Secundaria completa (EGB/ES) Bachillerato completo Estudios universitarios Otros Desconocido | 462 (3,77%) 785 (6,41%) 2795 (22,84%) 3203 (26,17%) 2908 (23,76%) 194 (1,59%) 1892 (15,46%) |
| Vía de transmisión VIH | Homo/bisexual Heterosexual UDVP Otro Desconocido | 7221 (59%) 3551 (28,69%) 1061 (8,67%) 151 (1,23%) 295 (2,41%) |
| Tabaquismo | Sí/total de registros* | 3261/6460 (50,48%) |
| Coinfección por VHC | Sí | 1379 (13,3%) |
| Coninfección por VHB | Sí | 441 (4,88%) |
| Variables inmunoviroológicas | CD4, mediana (RIC) Carga viral, mediana (RIC) | 507 (346-693) 45 (BL-8342,5) |
| Progresión de la enfermedad | Sida Muerte | 1827 (14,93%) 442 (3,61%) |
| Tratamiento antirretroviral | Comienzan tratamiento | 9485 (77,5%) |

N= número de sujetos; RIC=Rango intercuartílico. *El porcentaje reflejado de tabaquismo hace referencia únicamente al número de sujetos sobre los que se dispone de esta información, que no se corresponde con el total de personas de la cohorte. BL: carga viral inferior al límite de detección.

2. EL CÁNCER EN LA COHORTE CoRIS

2.1 SELECCIÓN DE LOS CASOS EN LOS PERÍODOS A ESTUDIO

Dado que los tumores diagnosticados antes de la entrada del paciente en la cohorte o bien dentro de los tres primeros meses han sido eliminados, recogemos en la tabla los casos válidos por períodos y los excluidos (Tabla 5).

Tabla 2 Relación de casos válidos y excluidos para el análisis de incidencia en función del período a estudio

| Tipo de neoplasia | Período 2004-2009 | Período 2005-2010 | Incluidos | Excluidos | Total |
|---|----------------------|----------------------|-----------|-----------|-------|
| Global | 111 | 240 | 351 | 398 | 749 |
| Tumores asociados a sida | 54 | 75 | 129 | 308 | 437 |
| Tumores no asociados a sida | 51 | 158 | 209 | 83 | 292 |
| Tumores no asociados a sida pero asociados a infección vírica | 21 | 83 | 104 | 33 | 137 |
| Tumores no asociados a sida ni a infección vírica | 30 | 75 | 105 | 50 | 155 |
| Sarcoma de Kaposi | 27 | 41 | 68 | 214 | 282 |
| Linfoma no Hodgkin | 20 | 25 | 45 | 78 | 123 |
| Cérvix | 8 | 8 | 16 | 16 | 32 |
| Anal | 5 | 50 | 55 | 4 | 59 |
| Linfoma de Hodgkin | 7 | 19 | 26 | 17 | 43 |
| Cabeza y cuello | 4 | 7 | 11 | 7 | 18 |
| Hepatocarcinoma | 5 | 6 | 11 | 5 | 16 |
| Pulmón | 8 | 14 | 22 | 23 | 45 |
| Próstata | 0 | 11 | 11 | 3 | 14 |
| Mama | 1 | 4 | 5 | 4 | 9 |
| Colorrectal | 1 | 10 | 11 | 2 | 13 |

2.2. PREVALENCIA

Se han documentado 749 tumores en 711 pacientes, que representan el 5,81% de las personas incluidas en la cohorte. En 38 individuos se registraron dos tumores, por lo que el total de pacientes resulta ser 711 pacientes.

En ningún caso se registra el diagnóstico de más de tres tumores en un mismo paciente.

De los 749 casos, un total de 18 sólo poseen el diagnóstico genérico de cáncer sin especificar el tipo, constituyendo el 2,4 % del total de los tumores.

En dos casos el diagnóstico fue de metástasis con un primario sin especificar, que supone el 0,27 % del total. Así pues, si restamos estos 20 casos, conocemos el tipo de cáncer en 729 de los 749 casos, lo que supone el 97,33 % de la muestra.

2.3. INCIDENCIA

Entre los años 2004 y 2009, se diagnosticaron un total de 111 nuevos casos de cáncer, que se desglosan en 87 casos en hombres y 24 casos en mujeres.

Entre 2010 y 2015, los cánceres registrados alcanzaron la cifra de 240 casos, de ellos 209 hombres y 31 mujeres.

En total fueron diagnosticados 351 tumores excluyendo los que habían sido diagnosticados antes de la entrada en la cohorte o durante los tres primeros meses.

La incidencia del cáncer en general en el primer período es de 952,26 casos por 100.000 personas-año, y en el segundo período se reduce a 871,69 casos por 100.000 personas-año.

En las tablas 5, 6 y 7 se registran las estimaciones de la incidencia y las razones de tasas de incidencia para ambos sexos, para hombres y para mujeres.

Tabla 5: Estimación de la incidencia global de cáncer y tendencia de la incidencia entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015.

| AMBOS SEXOS | | |
|---|----------------------------|----------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 111 | 240 |
| Pacientes-año | 13725,81 | 34394,49 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 808,69 (658,25-959,14) | 697,78 (609,50-786,07) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 952,26 (665,09-1239,42) | 871,69 (596,58-1146,80) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,91 (0,8-1,05) p= 0,18 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 6: Estimación de la incidencia global de cáncer y tendencia de la incidencia entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en hombres

| HOMBRES | | |
|---|----------------------------|----------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 87 | 209 |
| Pacientes-año | 10752,54 | 28457,05 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 812,89 (642,07-983,71) | 734,44 (634,87-834,01) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 952,59 (669,94-1235,25) | 969,07 (652,96-1285,17) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 1,02 (0,97-1,06) p=0,43 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 7: Estimación de la incidencia global de cáncer y tendencia de la incidencia entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en mujeres

| MUJERES | | |
|---|----------------------------|---------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 24 | 31 |
| Pacientes-año | 3023,27 | 5937,45 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 793,84 (476,24-1111,44) | 522,11 (338,31-705,91) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 706,32 (332,41-1080,23) | 353,68 (230,90-476,46) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,50 (0,21-1,20) p=0,29 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

2.4. RIESGO

El resultado del cálculo del riesgo muestra que los varones infectados por el VIH presentan dos veces mayor riesgo de desarrollar un cáncer que la población general mientras que las mujeres lo padecen 1,27 veces más, aunque en estas últimas, los intervalos de confianza de ambas poblaciones se solapan (Tabla 8).

Tabla 8: Estimación de riesgo de cáncer en los pacientes con VIH

| | Incidencia en la cohorte CoRIS (IC 95%) | Incidencia en población general | Riesgo |
|----------------|--|--|---------------|
| Hombres | 969,07 (652,96-1285,17) | 484 (460-508) | 2 |
| Mujeres | 353,68 (230,90-476,46) | 277 (263,2-290,8) | 1,27 |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%

3. TUMORES ASOCIADOS A SIDA

3.1. PREVALENCIA

Del total de casos, 437 pacientes se vieron afectados por un TAS, representando el 59,95 % del total de la muestra. En este epígrafe se registraron los diagnósticos de sarcoma de Kaposi, donde se obtuvieron 282 diagnósticos; cáncer de cérvix, con 32 casos, y diversos tipos de linfomas no Hodgkin que representaron un total de 123 casos.

3.2. INCIDENCIA

Se han registrado 129 casos, 54 registros en el primer período, de ellos 44 hombres y 10 mujeres. En el segundo período se han reunido 75 casos, de los que 64 corresponden a varones y 11 a mujeres. Se han analizado los 129 casos incidentes diagnosticados prospectivamente de Sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y cáncer de cérvix. Representan el 38,17% de todos los tumores. La incidencia en el período 2004-2009 fue de 434,98 y en el período 2005-2010 de 163,9 casos por 100.000 habitantes-año. Los 129 casos se distribuyen en 54 casos en el primer período uno y 75 casos en el segundo período (Tablas 9, 10 y 11).

Tabla 9: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de los TAS entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015.

| AMBOS SEXOS | | |
|---|----------------------------------|---------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 54 | 75 |
| Pacientes-año | 13903,95 | 35162,78 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 388,35 (284,77-491,93) | 213,29 (165,02-261,57) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 434,98 (308,50-561,46) | 163,9 (113,65-214,14) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,38 (0,21-0,66) p<0,0001* | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 10: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de los TAS entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015.

| HOMBRES | | |
|---|---------------------------------|---------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 44 | 64 |
| Pacientes-año | 10831,73 | 29058,47 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 406,21 (286,18-526,24) | 220,24 (166,28-274,20) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 363,50 (257,68-469,73) | 178,35 (122,16-234,54) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,49 (0,32-0,76) p<0,0001 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%

Tabla 11: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de los TAS entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en mujeres.

| MUJERES | | |
|---|-------------------------------|-------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 10 | 11 |
| Pacientes-año | 3071,55 | 6104,3 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 325,57 (123,78-527,36) | 180,2 (73,71-286,69) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 462,71 (106,97-818,45) | 78,83 (44,85-112,81) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,17 (0,01-2,13) p=0,12 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

4. SARCOMA DE KAPOSÍ

4.1. PREVALENCIA

El Sarcoma de Kaposi supone la mayoría de los TAS, donde se obtuvieron 282 diagnósticos, y representa aproximadamente dos tercios de todos los TAS, y además el 38,68 % de todos los tumores globalmente.

4.2. INCIDENCIA

Es un tumor asociado a sida, el más frecuente de su grupo, Se han diagnosticado 68 tumores, de los que sólo 2 se encontraron en mujeres.

En el primer período se diagnosticaron 27 casos y 41 en el segundo período.

La incidencia en el primer período ha sido de 152,75 en total, y 176,02 en hombres con 11,94 en mujeres, todo ello por 100.000 personas-año.

En cifras, la incidencia del segundo período es de 96,87 hombres, de 7,00 en mujeres y 82,57 en global por cada 100.000 habitantes (Tablas 12, 13 y 14).

Tabla 12: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia del sarcoma de Kaposi entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015.

| AMBOS SEXOS | | |
|---|-------------------------------|--------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 27 | 41 |
| Pacientes-año | 14046,06 | 35516,42 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 192,22 (119,72-264,73) | 115,44 (80,10-150,77) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 152,75 (98,58-206,91) | 82,57 (57,02-108,13) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,54 (0,25-1,17) p=0,05 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 13: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia del sarcoma de Kaposi entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en hombres.

| HOMBRES | | |
|---|-------------------------------|--------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 26 | 40 |
| Pacientes-año | 10911,59 | 29267,86 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 229,11 (139,30-318,93) | 136,67 (94,31-179,02) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 176,02 (117,14-234,90) | 96,87 (67,08-126,65) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,55 (0,26-1,17) p=0,05 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 14: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia del sarcoma de Kaposi entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en mujeres.

| MUJERES | | |
|---|-------------------------------|-----------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 1 | 1 |
| Pacientes-año | 3134,47 | 6248,56 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 31,9 (0-94,43) | 16 (16-16) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 11,94 (3,25-20,63) | 7 (6,48-7,52) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,59 (0,07-4,81) p=0,73 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

5. LINFOMA NO HODGKIN

5.1. PREVALENCIA

Los linfomas no Hodgkin han representado más de la cuarta parte de todos los TAS, en concreto el 28,15 % de los TAS y el 16,87 % del global de tumores. Es pues un evento frecuente, y los datos disponibles permiten desglosarlos en tres subgrupos.

Como linfoma de Burkitt, sin especificar localización, se obtuvieron 2 casos. De neoplasias del tejido linfoide e histiocítico en general se registraron 112 tumores. Por último, de linfoma primario del sistema nervioso central se documentaron 9 casos.

5.2. INCIDENCIA

En total han sido diagnosticados 45 linfomas de este tipo, 20 en el primer período y 25 en el segundo. En el primer período se han encontrado una mujer y dos en el segundo. La incidencia en el primer período es de 177,14 hombres, de 507,17 mujeres y 202,31 casos por cada 100.000 habitantes en total. En el segundo período, la incidencia es de 75,86 varones, de 11,81 mujeres y de 64,92 casos en el global, todo ello por 100.000 habitantes (Tablas 15, 16 y 17).

Tabla 15: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de los linfomas no Hodgkin entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015.

| AMBOS SEXOS | | |
|---|----------------------------------|------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 20 | 25 |
| Pacientes-año | 14212,39 | 35958,02 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 140,72 (79,04-202,40) | 69,52 (42,27-96,78) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 202,31 (116,13-288,49) | 64,92 (40,04-89,80) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,32 (0,13-0,81) p=0,0001* | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 16: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de los linfomas no Hodgkin entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en hombres.

| HOMBRES | | |
|---|---|-------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 19 | 23 |
| Pacientes-año | 11108,19 | 29736,49 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 171,04 (94,13-247,96) | 77,35 (45,73-108,96) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 177,14 (106,24-248,03) | 75,86 (46,13-105,58) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,43 (0,23-0,81) p=0,0001* | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 17: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de los linfomas no Hodgkin entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en mujeres.

| MUJERES | | |
|---|--------------------------|-----------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 1 | 2 |
| Pacientes-año | 3120,17 | 6219,54 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 32,05 (0-94,87) | 32,16 (0-76,72) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 507,17 (71,08-943,26) | 11,81 (5,19-18,42) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,02 (0-∞) | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

5.3. RIESGO

Comparamos la incidencia de los linfomas no Hodgkin en la población a estudio con la incidencia en la población española para hombres y para mujeres, observando como el riesgo de padecer un linfoma no Hodgkin es de 5,19 veces mayor en hombres con infección por el VIH en comparación con la población general, mientras que en mujeres la cifra es de 2,24 veces mayor (Tabla 18).

· **Tabla 18: Estimación de riesgo de linfoma no Hodgkin en los pacientes con VIH**

| | Incidencia en la cohorte CoRIS (IC 95%) | Incidencia en población general | Cálculo de riesgo |
|----------------|--|--|--------------------------|
| Hombres | 75,86 (46,13-105,58) | 14,3 (12,5-16,1) | 5,30 |
| Mujeres | 11,81 (5,19-18,42) | 9,51 (8,4-10,6) | 1,24 |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%

6. CÁNCER DE CÉRVIX

6.1. PREVALENCIA

El cáncer de cérvix con 32 casos representa el 7,32 % de los TAS y el 4,39 % del total de los tumores. Es el TAS más frecuente en las mujeres.

6.2. INCIDENCIA

Se han registrado 16 casos de cáncer de cérvix. Han sido encontrados 8 casos en cada período. La incidencia del primer período es 118,42 y la del segundo de 59,09 por 100.000 mujeres-año.

Se ha analizado la tendencia temporal de esta neoplasia obteniéndose una razón de tasas de incidencia de 0,5 con un intervalo de confianza al 95% entre 1,19 y 1,32, y un valor de p de 0,08 (Tabla 19).

Tabla 19: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia del cáncer de cérvix entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015.

| MUJERES | | |
|---|-------------------------------|--------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 8 | 8 |
| Pacientes-año | 3112,16 | 6168,68 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 257,06 (78,92-435,19) | 129,69 (39,82-219,56) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 118,42 (73,91-162,92) | 59,09 (30,08-88,11) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,50 (0,19-1,32) p=0,08 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

6.3 RIESGO

Se ha obtenido un riesgo aumentado de presentar cáncer de cérvix en las mujeres con infección por el VIH respecto a las mujeres sin infección. No se ha observado solapamiento entre los intervalos de confianza de la incidencia de la población general y la encontrada en los pacientes con VIH registrados en CoRIS.

Tabla 20: Estimación del riesgo de cáncer de cérvix en los pacientes con VIH

| | Incidencia en la cohorte CoRIS (IC 95%) | Incidencia en población general | Riesgo |
|----------------|--|--|---------------|
| Mujeres | 59,09 (30,08-88,11) | 7,95 (6,35-9,55) | 7,43 |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%

7. TUMORES NO ASOCIADOS A SIDA

7.1. PREVALENCIA

Los TNAS en general suponen 292 casos, representando el 38,98% del total de los tumores.

7.2. INCIDENCIA

En cuanto a los TNAS, resultan válidos 209 casos. En el primer período se han registrado 51 casos, de los que 39 ocurrieron en hombres y 12 en mujeres. En el segundo período los 158 casos se dividen entre 141 hombres y 17 mujeres. Los TNAS representan el 61,83% de todos los tumores.

La incidencia global de tumores no asociados a sida es de 497,71 por cada 100.000 habitantes en el primer período, 526,98 en hombres y 204,01 en mujeres. En el segundo período la incidencia global es de 664,44 tumores por 100.000 habitantes, siendo 746,71 en hombres y 235,93 en mujeres (Tablas 21, 22 y 23).

Tabla 21: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de los TNAS entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015.

| AMBOS SEXOS | | |
|---|-------------------------------|---------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 51 | 158 |
| Pacientes-año | 14161,73 | 35472,59 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 360,13 (261-28-458,96) | 445,41 (375,96-514,86) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 497,71 (306,76-688,66) | 664,44 (422,18-906,70) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 1,33 (0,87-2,05) p=0,26 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 22: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de los TNAS entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en hombres.

| HOMBRES | | |
|---|-------------------------------|----------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 39 | 141 |
| Pacientes-año | 1164,13 | 29346,54 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 352,49 (241,86-463,11) | 480,87 (401,16-559,77) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 526,98 (321,09-732,85) | 746,71 (464,94-1028,48) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 1,42 (0,95-2,11) p=0,16 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 23: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de los TNAS entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en mujeres.

| MUJERES | | |
|---|-------------------------------|---------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 12 | 17 |
| Pacientes-año | 3099,49 | 6126,06 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 387,16 (168,10-606,22) | 277,5 (145,59-409,42) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 204,01 (118,80-289,21) | 235,93 (149,51-322,35) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 1,16 (0,84-1,60) p=0,42 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

8. TUMORES RELACIONADOS CON COINFECCIÓN VÍRICA

8.1. PREVALENCIA

Los tumores no asociados tradicionalmente al sida y que etiológicamente se relacionan con infección vírica (TNAS-RI) suponen con 137 casos, el 18,79%. De los 137 casos documentados, la proporción mayor corresponde al cáncer de ano con 59 casos, seguido por el linfoma de Hodgkin con 43 tumores, el de cabeza y cuello con 18 y el hepatocarcinoma con 16 registros. Tan solo se ha registrado un caso de cáncer de pene.

8.2. INCIDENCIA

Los casos registrados suman 104, de los cuales 21 se diagnosticaron en el primer período y 83 en el segundo. En el primer período la incidencia fue de 161,74 para los hombres y 95,82 para las mujeres, y una incidencia global de 134,77 casos por 100.000 personas-año. En el segundo período, la incidencia es de 152,52 para hombres, de un 79,48 para mujeres y del 140,85 en global, para 100.000 personas-año (Tablas 24, 25 y 26).

Tabla 24: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de TNAS-RI entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015.

| AMBOS SEXOS | | |
|---|-------------------------------|---------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 21 | 83 |
| Pacientes-año | 14260,04 | 35819,15 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 147,26 (84,28-210,25) | 231,72 (181,87-281,57) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 134,77 (71,02-198,41) | 140,85 (105,07-176,63) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 1,04 (0,99-1,09) p=0,07 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 25: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de los TNAS-RI entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en hombres.

| HOMBRES | | |
|---|-------------------------------|---------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 18 | 79 |
| Pacientes-año | 11129,07 | 29578,12 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 161,74 (87,02-236,45) | 267,09 (208,19-325,99) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 164,12 (79,97-248,27) | 152,52 (112,14-192,90) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,93 (0,86-1,00) p=0,19 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 26: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de los TNAS-RI entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en mujeres.

| MUJERES | | |
|---|--------------------------------|-------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 3 | 4 |
| Pacientes-año | 3130,97 | 6241,02 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 95,82 (0-204,24) | 64,09 (1,28-126,90) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 37,45 (17,64-57,27) | 79,48 (25,51-130,46) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 2,12 (0,13-34,29) p=0,90 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

9. CÁNCER ANAL

9.1. PREVALENCIA

El cáncer de ano supone el 43,07 % de este grupo de tumores y el 8,09% del total del global de los tumores de la población afectada por el VIH. Representa el 20,21 % de los TNAS, osea, uno de cada cinco tumores no relacionados con el sida.

9.2 INCIDENCIA

Se han diagnosticado un total de 55 casos, todos ellos en varones y se distribuyen en 5 en el primer período y 50 en el segundo.

La incidencia de los 5 casos del primer período es de 17,94 cada 100.000 varones. En el segundo período, los 50 casos suponen una incidencia del 93,52 (Tabla 27).

Tabla 27: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia del cáncer anal entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015.

| HOMBRES | | |
|---|----------------------------------|---------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 5 | 50 |
| Pacientes-año | 11177,39 | 29767,61 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 44,73 (5,52-83,94) | 167,97 (121,41-214,53) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 17,95 (9,60-26,30) | 93,52 (65,25-121,79) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 5,21 (1,79-15,15) p=0,007* | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

10. HEPATOCARCINOMA

10.1. PREVALENCIA

El hepatocarcinoma resultó ser el cuarto tumor más frecuente entre los TNAS-RI con 16 casos documentados. Supone el 11,68 % de los TNAS-RI, el 5,48 % de los TNAS y el 2,2 % del total (Tablas 28, 29 y 30).

10.2. INCIDENCIA

En total hemos detectado 11 tumores hepáticos en los períodos estudiados. En el primer período constan 5 pacientes, todos varones y en el segundo período, se han recogido 6 casos, uno de ellos era una mujer. En el primer período se diagnosticaron prospectivamente 5 casos, todos ellos en hombres, lo que da una incidencia de 37,25 por 100.000 habitantes. La incidencia general se puede establecer en 29,81 por cada 100.000 habitantes y no podemos calcular la incidencia en mujeres. En el segundo período se han recogido 6 casos, de los cuales uno era una mujer. La incidencia global cayó hasta 11,83 casos por cada 100.000 habitantes (Tablas 28, 29 y 30).

Tabla 28: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia del hepatocarcinoma entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015.

| AMBOS SEXOS | | |
|---|-------------------------------|-----------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 5 | 6 |
| Pacientes-año | 14321,54 | 36185,78 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 34,91 (4,31-65,51) | 15,58 (3,31-29,84) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 29,81 (16,89-42,73) | 11,83 (5,67-18,00) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,40 (0,09-1,67) p=0,13 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 29: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia del hepatocarcinoma entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en hombres.

| HOMBRES | | |
|---|----------------------------|-----------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 5 | 5 |
| Pacientes-año | 11181,9 | 29919,68 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 44,72 (5,52-83,91) | 16,71 (2,06-31,36) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 37,25 (21,22-53,27) | 12,98 (5,80-20,16) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,35 (0,1-1,25) 0,09 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 30: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia del hepatocarcinoma entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en mujeres.

| MUJERES | | |
|---|-----------------------|-----------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 0 | 1 |
| Pacientes-año | 3141,53 | 6266,1 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 0 | 15,96 (0-47,24) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 0 | 5,71 (1,37-10,05) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | NE | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; NE=No estimada

10.3. RIESGO DE HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES CON VIH

En la siguiente tabla puede observarse el riesgo de hepatocarcinoma para la población masculina y femenina (Tabla 31).

Tabla 31: Estimación del riesgo de hepatocarcinoma en los pacientes con VIH

| | Incidencia en la cohorte CoRIS (IC 95%) | Incidencia en población general | Cálculo de riesgo |
|----------------|--|--|--------------------------|
| Hombres | 12,98 (5,80-20,16) | 13,95 (11,95-15,95) | 0,93 |
| Mujeres | 5,71 (1,37-10,05) | 3,67 (3,02-4,32) | 1,55 |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%

11. LINFOMA DE HODGKIN

11.1. PREVALENCIA

El más frecuente después del cáncer anal para el grupo de TNAS-RI es el linfoma de Hodgkin con 43 casos. Representa el 31,39 % de los TNAS-RI, el 14,73 % de todos los TNAS y el 5,9 % del total.

11.2. INCIDENCIA

Han sido registrados un total de 26 casos, de los que 7 fueron diagnosticados en el primer período, y de ellos sólo uno corresponde a una mujer. En el segundo período se han recogido 19 casos, de los que, del mismo modo, sólo uno corresponde a una mujer.

Hemos registrado 31 tumores de Hodgkin, distribuidos en 7 en el primer período, de ellos una es mujer y 7 son hombres, y 19 en el segundo período, de los que 18 son varones.

La incidencia de linfoma de Hodgkin es de 79,01 por cada 100.000 habitantes en el primer período, que desciende a 35,17 por cada 100.000 habitantes en el segundo período.

La incidencia en el primer período para varones es de 99,96 y de 14,89 para mujeres, por cada 100.000 habitantes (Tablas 32, 33 y 34).

Tabla 32: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia del linfoma de Hodgkin entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015.

| AMBOS SEXOS | | |
|---|-------------------------------|------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 7 | 19 |
| Pacientes-año | 14297,09 | 36067,95 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 48,96 (12,69-85,23) | 52,68 (28,99-76,36) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 79,01 (19,51-138,51) | 35,17 (22,83-47,50) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,44 (0,43-2,32) p=0,25 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 33: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia del linfoma de Hodgkin entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en hombres.

| HOMBRES | | |
|---|-------------------------------|------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 6 | 18 |
| Pacientes-año | 11162,75 | 29817,31 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 53,75 (10,74-96,76) | 60,37 (32,48-88,26) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 99,96 (20,25-179,67) | 30,58 (20,04-41,12) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,31 (0,41-2,39) p=0,17 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 34: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia del linfoma de Hodgkin entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en mujeres.

| MUJERES | | |
|---|---------------------------------|------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 1 | 1 |
| Pacientes-año | 3134,34 | 6250,65 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 31,9 (0-94,44) | 16 (0-47,35) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 14,89 (4,27-52,52) | 58,08 (8,14-108,02) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 3,90 (0,02-827,91) p=0,99 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

11.3. RIESGO DE LINFOMA DE HODGKIN EN LA POBLACIÓN VIH

Calcularemos los riesgos para la población masculina y femenina (Tabla 35).

Tabla 35: Estimación del riesgo de linfoma de Hodgkin en los pacientes con VIH

| | Incidencia en la cohorte CoRIS (IC 95%) | Incidencia en población general | Cálculo de riesgo |
|----------------|--|--|--------------------------|
| Hombres | 30,58 (20,04-41,12) | 3,65 (2,9-3,9) | 8,37 |
| Mujeres | 58,08 (8,14-108,02) | 2,66 (2,26-3,06) | 21,83 |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%

12. CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

12.1. PREVALENCIA

El cáncer de cabeza y cuello, agrupando varias localizaciones, suma 18 casos. En total supone el 13,14 % de los TNAS-RI, el 6,16 % de todos los TNAS y el 2,46 % del global. La localización de los cánceres de cabeza y cuello se presentó de la siguiente manera: 6 casos en orofaringe, un caso en amígdala y 11 tumores sin especificar el origen.

12.2. INCIDENCIA

En total se han registrado 11 casos. En el primer período, dos hombres y dos mujeres. En el segundo período, cinco hombres y dos mujeres. Los 4 casos del primer período suponen una incidencia de 11,41 casos por 100.000 habitantes. En el segundo período la incidencia es de 13,46 casos por 100.000 habitantes. En hombres la incidencia ha sido de 8,22 en el primer período y de 12,96 en el segundo, por cada 100.000 hombres-año. En mujeres las incidencias son de 22,56 y 15,57 casos por 100.000 mujeres-año para el primer y segundo período, respectivamente (Tablas 36, 37 y 38).

Tabla 36: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia del cáncer de cabeza y cuello entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015.

| AMBOS SEXOS | | |
|---|-------------------------------|-----------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 4 | 7 |
| Pacientes-año | 14307,47 | 36161,59 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 27,95 (0,56-55,35) | 19,36 (5,01-33,69) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 11,41 (5,02-17,81) | 13,46 (7,60-19,31) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 1,18 (0,68-2,04) p=0,60 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 37: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia del cáncer de cabeza y cuello entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en hombres.

| HOMBRES | | |
|---|--------------------------------|-----------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 2 | 5 |
| Pacientes-año | 11171,2 | 29904,84 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 17,90 (0-42,71) | 16,72 (2,06-31,37) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 8,22 (3,46-12,97) | 12,96 (7,15-18,77) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 1,58 (0,11-22,20) p=0,92 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 38: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia del cáncer de cabeza y cuello entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en mujeres.

| MUJERES | | |
|---|-------------------------------|-------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 2 | 2 |
| Pacientes-año | 3136,27 | 6256,75 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 63,77 (0-152,15) | 31,97 (-12,33-76,26) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 22,56 (5,83-39,29) | 15,57 (6,39-24,75) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,69 (0,25-1,94) p=0,47 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

12.3. RIESGO

Calcularemos los riesgos para la población masculina y femenina (Tabla 39).

Tabla 39: Estimación del riesgo de cáncer de cabeza y cuello en los pacientes con VIH

| | Incidencia en la cohorte CoRIS (IC 95%) | Incidencia en población general | Riesgo |
|----------------|--|--|---------------|
| Hombres | 12,96 (7,15-18,77) | 18,15 (14,15-22,15) | 0,71 |
| Mujeres | 15,57 (6,39-24,75) | 4,75 (4,25-5,25) | 3,28 |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%

13. TUMORES NO RELACIONADOS CON INFECCIÓN VÍRICA

13.1. PREVALENCIA

Los tumores no asociados a sida y sin etiología vírica demostrada representan con 155 casos, el 21,26 % de los tumores documentados. Por ello, si realizamos la adición de ambos grupos, los TNAS representan el 40,05 % en total, con 337 casos.

Dentro del grupo de los tumores que no están asociados a una etiología vírica, los más frecuentes son los de pulmón, próstata, colorrectal y mama.

Se han registrado 18 casos de cáncer de útero. Representan el 11,61 % de los TNAS-NRI, el 6,16 % de los TNAS y el 2,47 % de todos los tumores.

El resto incluye una miscelánea de tumores que se desglosan en la tabla cuyo recuento es insuficiente para poder analizarlos de forma individual (Tabla 40).

Tabla 40: Tumores no asociados a sida ni a infección vírica con pequeño número de casos

| Diagnóstico de cáncer | Número de casos | Diagnóstico de cáncer | Número de casos |
|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| Vejiga | 8 | Testículo | 8 |
| Estómago | 8 | Riñón | 6 |
| Melanoma | 5 | Páncreas | 4 |
| Tiroides | 3 | Esófago | 3 |
| Tejido conectivo | 3 | Hueso | 2 |
| Cerebro | 2 | Leucemias | 2 |
| De glándula endocrina | 2 | | |
| TOTAL 56 casos | | | |

Tal y como se refleja en la tabla, dentro de estos tumores, los más frecuentes son los de estómago, testículo y vejiga, con 8 casos cada uno. Los menos frecuentes son los dos tumores de origen endocrinológico, con un caso especial que se diagnosticó como tumor maligno secretor de glucagón.

13.2. INCIDENCIA

Constituyen un subgrupo de 155 casos de los que son válidos para distribuir por período y sexo un total de 105. Se han excluido 50 casos por los motivos antedichos. En el primer período se han encontrado 30 casos, de ellos 21 afectan a hombres y 9 a mujeres. En el segundo período se han diagnosticado 75 tumores, de los que resultaron ser 62 varones y 13 mujeres.

La incidencia de tumores es de 357,15 por cada 100.000 personas-año. La incidencia en hombres es de 353,96 y en mujeres es de 165,88 en el primer período. En el

segundo período la incidencia aumenta, hasta los 517,57 casos por 100.000 personas-año, desglosándose en 588,06 para varones y 155,3 para mujeres (Tablas 41, 42 y 43).

Tabla 41: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de TNAS-NRI entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015.

| AMBOS SEXOS | | |
|---|-------------------------------|---------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 30 | 75 |
| Pacientes-año | 14229,38 | 35865,01 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 210,83 (135,39-286,28) | 209,12 (161,79-256,44) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 357,15 (186,59-527,71) | 517,57 (288,87-746,26) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 1,45 (0,41-5,00) p=0,70 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 42: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de TNAS-NRI entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en hombres.

| HOMBRES | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 21 | 62 |
| Pacientes-año | 11121,23 | 29713,73 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 188,83 (108,06-269,59) | 208,66 (156,71-260,60) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 353,96 (178,47-529,46) | 588,06 (315,03-861,08) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 1,67 (0,13-20,54) p=0,90 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 43: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de TNAS-NRI entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en mujeres.

| MUJERES | | |
|---|-------------------------------|--------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 9 | 13 |
| Pacientes-año | 3108,15 | 6151,27 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 289,56 (100,38-478,74) | 211,34 (96,45-326,22) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 165,88 (89,97-241,78) | 155,3 (92,45-218,15) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,94 (0,78-1,12) p=0,45 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

14. CÁNCER DE PULMÓN

14.1. PREVALENCIA

Dentro de los tumores no asociados a sida ni a ninguna infección vírica se encuentran los tumores más prevalentes en la población general, no así en nuestra muestra. El más frecuente de este grupo es el cáncer de pulmón con 45 casos. Son en total el 29,03 % de los TNAS-NRI, el 15,41 % de los TNAS y el 6,17 % del global de todos los tumores de nuestra muestra.

14.2. INCIDENCIA

Si atendemos a diversos tipos concretos de tumor, el cáncer de pulmón es uno de los más frecuentes en España y en el mundo.

En nuestra cohorte se han registrado 22 casos. De ellos, 8 han sido encontrados en el primer período, de los que 7 eran varones en un caso fue diagnosticado en una mujer. En el segundo período, hemos hallado 14 casos, de los cuales 11 afectaron a hombres y 3 a mujeres.

El cáncer de pulmón es uno de los más frecuentes en el mundo y en nuestro entorno.

En la población VIH, durante el primer período, la incidencia es de 184,75 en global, diferenciándose en 184,87 en hombres y 39,06 en mujeres, todo ello en casos por 100.000 habitantes. En el segundo período la incidencia general es de 80,27 casos por 100.000 habitantes, siendo 80,27 en hombres y 28,2 en mujeres. (Tablas 44, 45 y 46).

Tabla 44: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de cáncer de pulmón entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015.

| AMBOS SEXOS | | |
|---|-------------------------------|-------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 8 | 14 |
| Pacientes-año | 14320,43 | 36185,91 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 55,86 (17,15-94,58) | 38,69 (18,42-58,95) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 184,75 (35,32-334,17) | 80,27 (39,49-120,98) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,43 (0,06-3,09) p=0,46 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 45: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de cáncer de pulmón entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en hombres.

| HOMBRES | | |
|---|-------------------------------|-------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 7 | 11 |
| Pacientes-año | 11182,04 | 29916,62 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 62,6 (16,22-108,97) | 36,77 (15,04-58,50) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 184,87 (35,52-334,21) | 87,75 (40,78-134,71) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,47 (0,13-1,76) p=0,21 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 46: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de cáncer de pulmón entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en mujeres.

| MUJERES | | |
|---|-------------------------------|-----------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 1 | 3 |
| Pacientes-año | 3138,39 | 6267,47 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 31,86 (0-94,31) | 47,87 (0-102,05) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 39,06 (7,32-70,81) | 28,2 (13,06-43,33) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 0,72 (0,12-4,36) p=0,80 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

14.3. RIESGO

Tal y como hemos realizado anteriormente la dividiremos por género (Tabla 47).

Tabla 47: Estimación del riesgo de cáncer de pulmón en los pacientes con VIH

| | Incidencia en la cohorte CoRIS (IC 95%) | Incidencia en población general | Riesgo |
|----------------|--|--|---------------|
| Hombres | 87,75 (40,78-134,71) | 76,3 (66,85-85,75) | 1,15 |
| Mujeres | 28,2 (13,06-43,33) | 15,95 (13,95-17,95) | 1,77 |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%

15. CÁNCER DE COLON Y RECTO

15.1. PREVALENCIA

Con 11 casos registrados, el cáncer de colon y recto es el cuarto en orden de frecuencia, representando el 8,39 % de los TNAS-NRI, el 4.45 % de los TNAS y el 1,78 % de todos los tumores.

15.2. INCIDENCIA

En el primer período sólo hemos encontrado un caso en un varón. En el segundo período se han registrado 10 casos. La incidencia global es de 174,26, la de hombres 200,58 y la de mujeres 31,92, todo ello por 100.000 personas-año (Tablas 48, 49 y 50).

Tabla 48: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de cáncer de colon y recto entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015.

| AMBOS SEXOS | | |
|---|--------------------------------|-------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 1 | 10 |
| Pacientes-año | 19638,09 | 36188,03 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 5,09 (0-15,07) | 27,63 (10,51-44,76) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 20,31 (3,27-37,34) | 174,26 (5,80-342,71) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 8,58 (0,84-87,75) p=0,73 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 49: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de cáncer de colon y recto entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en hombres.

| HOMBRES | | |
|---|---------------------------------|--------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 1 | 7 |
| Pacientes-año | 15472,58 | 29923,37 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 6,46 (0-19,13) | 23,39 (6,06-40,72) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 25,60 (4,13-47,08) | 200,58 (-2,02-403,18) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 7,83 (0,34-179,63) p=0,88 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

Tabla 50: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de cáncer de colon y recto entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en mujeres.

| MUJERES | | |
|---|-----------------------|------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 0 | 3 |
| Pacientes-año | 4165,5 | 6264,66 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | NE | 47,89 (0-102,08) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | NE | 31,92 (15,54-48,30) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | NE | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; NE= no estimada

15.3. RIESGO

Los cálculos de riesgo para hombres y mujeres se detallan en la tabla 51.

Tabla 51: Estimación del riesgo de cáncer de colon y recto en los pacientes con VIH

| | Incidencia en la cohorte CoRIS (IC 95%) | Incidencia en población general | Riesgo |
|----------------|--|--|---------------|
| Hombres | 200,58 (-2,02-403,18) | 74,4 (67,4-81,4) | 2,69 |
| Mujeres | 31,92 (15,54-48,30) | 40,92 (36,92-44,92) | 0,78 |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%

16. CÁNCER DE MAMA

16.1. PREVALENCIA

El cáncer de mama representa con 9 casos el 5,8 % de los TNAS, el 3,08 % de los TNAS y el 1,23 % del total de los tumores.

16.2. INCIDENCIA

Los 5 casos de cáncer de mama se han recogido en un caso en el primer período y los cuatro restantes en el segundo.

El cáncer de mama sólo se ha encontrado en mujeres y tan solo hemos hallado un diagnóstico en el primer período y 3 en el segundo período.

La incidencia en el primer período es de 26,55 por 100.000, y en el segundo período de 66,55 casos por 100.00 habitantes (Tabla 52).

Tabla 52: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de cáncer de mama entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en mujeres.

| MUJERES | | |
|--|------------------------------------|------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 1 | 4 |
| Pacientes-año | 1416,8 | 6246,86 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | 70,58 (0-208,92) | 64,03 (1,28-126,78) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | 26,55 (7,23-45,87) | 66,55 (28,10-105) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | 2,51 (0,003-1728,09) p=0,997 | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *significación estadística p<0,05

16.3. RIESGO

Se ha comparado la incidencia del cáncer de mama en las mujeres con infección por el VIH con la de las mujeres de la población general (Tabla 53).

Tabla 53: Estimación del riesgo de cáncer de mama en los pacientes con VIH

| | Incidencia en la cohorte CoRIS (IC 95%) | Incidencia en población general | Riesgo |
|----------------|--|--|---------------|
| Mujeres | 66,55 (28,10-105) | 85,9 (73,7-87,1) | 0,77 |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%

17. CÁNCER DE PRÓSTATA

17.1. PREVALENCIA

El cáncer de próstata cuenta con 14 casos registrados, lo que indica que es el tercer tumor más frecuente entre los TNAS-NRI, representando el 9,03 % de los casos. Si tomamos en cuenta todos los TNAS, supone el 4,79 %, y del total de tumores representa el 1,92 %.

17.2. INCIDENCIA

Los 11 casos de cáncer de próstata se han recogido en el segundo período. En el primero no se ha diagnosticado caso alguno.

El cáncer de próstata sólo se da en varones y sólo hemos registrado tumores en el segundo período, con 11 casos, lo que da una incidencia de 96,86 casos por 100.000 habitantes (Tabla 54).

Tabla 54: Estimación de la incidencia y tendencia de la incidencia de cáncer de próstata entre los períodos 2004-2009 y 2010-2015 en hombres.

| HOMBRES | | |
|---|-----------------------|-------------------------|
| | Años 2004-2009 | Años 2010-2015 |
| Número de casos | 0 | 11 |
| Pacientes-año | 11185,34 | 29904,11 |
| Incidencia bruta (IC 95%) | NE | 36,78 (15,05-58,22) |
| Incidencia estandarizada (IC 95%) | NE | 96,95 (46,28-147,61) |
| Razón de tasas de incidencia estandarizadas (IC 95%) | NE | |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; NE= No estimada

17.3. RIESGO

Se ha comparado la incidencia del cáncer de próstata en los varones con infección por el VIH con la de los varones de la población general obteniéndose una estimación del riesgo relativo de 0,93 (Tabla 55).

Tabla 55: Estimación del riesgo de cáncer de próstata en los pacientes con VIH

| | Incidencia en la cohorte CoRIS (IC 95%) | Incidencia en población general | Riesgo |
|----------------|--|--|---------------|
| Hombres | 96,95 (46,28-147,61) | 103,4 (84,4-122,4) | 0,93 |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%

18. TABLA DE RIESGOS

En la siguiente tabla se presenta el riesgo relativo obtenido para cada una de las neoplasias analizadas y el cáncer en general.

Tabla 56: Riesgo relativo de distintos tipos de neoplasias

| Localización | sexo | Incidencia en la cohorte CoRIS (IC 95%) | Incidencia en población general | Riesgo |
|--------------------|---------|---|---------------------------------|---------------|
| General | Hombres | 969,07 (652,96-1285,17) | 484,34 (460-508) | 2* |
| | Mujeres | 353,68 (230,90-476,46) | 277 (263,2-290,8) | 1,27 |
| Linfoma no Hodgkin | Hombres | 75,86 (46,13-105,58) | 14,3 (12,5-16,1) | 5,30* |
| | Mujeres | 11,81 (5,19-18,42) | 9,51 (8,4-10,6) | 1,24 |
| Cáncer de cérvix | Mujeres | 59,09 (30,08-88,11) | 7,95 (6,35-9,55) | 7,43* |
| Hepatocarcinoma | Hombres | 12,98 (5,80-20,16) | 13,95 (11,95-15-95) | 0,93 |
| | Mujeres | 5,71 (1,37-10,05) | 3,67 (3,02-4,32) | 1,55 |
| Linfoma de Hodgkin | Hombres | 30,58 (20,04-41,12) | 3,65 (2,9-3,9) | 8,37* |
| | Mujeres | 58,08 (8,14-108,02) | 2,66 (2,26-3,06) | 21,83* |
| Cabeza y cuello | Hombres | 12,96 (7,15-18,77) | 18,15 (14,15-22,15) | 0,71 |
| | Mujeres | 15,57 (6,39-24,75) | 4,75 (4,25-5,25) | 3,28* |
| Pulmón | Hombres | 87,75 (40,78-134,71) | 76,3 (66,85-85,75) | 1,15 |
| | Mujeres | 28,2 (13,06-43,33) | 15,95 (13,95-17,95) | 1,77 |
| Colon y recto | Hombres | 200,58 (-2,02-403,18) | 74,4 (67,4-81,4) | 2,69 |
| | Mujeres | 31,92 (15,54-48,30) | 40,92 (36,92-44,92) | 0,78 |
| Próstata | Hombres | 96,95 (46,28-147,61) | 103,4 (84,4-122,4) | 0,93 |
| Mama | Mujeres | 66,55 (28,10-105) | 85,9 (73,7-87,1) | 0,77 |

(IC 95%)=Intervalo de confianza al 95%; *intervalos de confianza de las tasas de incidencia de las personas con infección por el VIH y de la población general española sin solapamiento.



DISCUSIÓN





1. INCIDENCIA GLOBAL DE CÁNCER EN LAS PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL VIH

Entre el año 2004 y el 2015 se han registrado 351 casos de cáncer en nuestra cohorte, con un seguimiento de 48.120 personas-año.

Si analizamos las tasas de incidencia, en nuestro trabajo es de 952,26 casos de cáncer por cada 100.000 personas-año en el primer período y 871,69 casos de cáncer por cada 100.000 personas-año en el segundo período.

La variabilidad de las tasas de incidencia estandarizada entre los distintos estudios es muy importante. Por este motivo, hacer una comparación de nuestro resultado con el de otras investigaciones no es del todo posible.

En el estudio francés ONCOVIH se registró una tasa de incidencia de cáncer de 1400 casos/100.000 personas-año para el año 2006. Pero también se han publicado cifras menores, como las obtenidas en la cohorte australiana y en la cohorte suiza, con 407 y 487 casos de cáncer por cada 100.000 pacientes-año respectivamente.^{80,111}

Por tanto, aunque la incidencia que hemos obtenido es elevada, se encuentra en el intervalo de otras cifras registradas en la literatura.

Si analizamos la tasa de incidencia en función del sexo, en nuestro estudio hemos encontrado para los hombres una tasa de incidencia estandarizada de 952,59 casos de cáncer/100.000 personas-año en el período 2004-2009, y de 969 casos/100.000 personas-año en el período 2010-2015. En las mujeres, la tasa de incidencia estandarizada es de 706,32 casos/100.000 personas-año en el primer período y 353,68 casos/100.000 personas-año en el segundo período.

Por tanto, en la presente tesis el cáncer en la población con VIH se desarrolla fundamentalmente en los hombres. La explicación reside en que la mayoría de las neoplasias son más incidentes en los hombres, y al analizarlas de forma conjunta inclinan el resultado hacia el sexo masculino.

No disponemos de otros estudios que hayan analizado la tendencia en la incidencia global de cáncer en la población VIH en función del sexo y a través de varios

períodos de la era moderna del TAR, por lo que no podemos comparar nuestros resultados con otros trabajos.

Este es el primer estudio realizado con una cohorte prospectiva en España a nivel de todo el territorio nacional, por lo que puede servir de referencia para futuras investigaciones sobre el cáncer en España en la población infectada por el VIH.

1.1. TENDENCIA DE LA INCIDENCIA ENTRE LOS PERÍODOS A ESTUDIO

En esta tesis hemos encontrado una tendencia descendente de la incidencia global de cáncer del 9% entre el período 2004-2009 y el período 2010-2015. Cuando analizamos la tendencia de la incidencia en función del sexo, es más acusada en las mujeres, aunque las diferencias no alcanzan la significación estadística, probablemente porque el número de casos no es suficiente para lograr la potencia estadística necesaria.

Llama la atención la tendencia descendente tan acusada de la incidencia en las mujeres en contraposición a la de los hombres. Para este hallazgo podría haber dos explicaciones. La primera explicación la encontramos al analizar las características del primer período a estudio. Este período comienza en el 2004, año en que entra en funcionamiento nuestra cohorte. Debido a esto, el número de pacientes-año en el primer período es sensiblemente menor, con lo cual la capacidad de detección de casos está disminuida.

La segunda explicación, aunque menos probable, la encontramos analizando el cambio que se produce en la incidencia bruta cuando realizamos la estandarización. En los hombres, la incidencia bruta aumenta de forma importante, y en las mujeres sucede el efecto contrario. En ambos casos la estandarización aumenta las diferencias halladas entre los dos períodos.

La mayoría de los estudios publicados que analizan la incidencia de cáncer en la población infectada por el VIH toman como referencia la introducción del tratamiento antirretroviral de gran eficacia. Sólo una pequeña proporción de estos estudios incluyen datos registrados en la etapa más reciente del tratamiento antirretroviral. Así, sólo dos trabajos aportan datos más allá del año 2010. ^{113,108}

Únicamente en el segundo de ellos se analizó la incidencia general del cáncer a lo largo de varios períodos. En este caso abarcaban desde 1997 hasta el año 2012.¹⁰⁸ En este estudio, se observaba una tendencia descendente de la incidencia de neoplasias a lo largo del tiempo. Por tanto, aunque sin significación estadística, nuestra investigación llega a la misma conclusión que el estudio más reciente.

Otras publicaciones no incluían datos tan recientes como las mencionadas anteriormente, pero sí se disponía de información recogida en la etapa precoz y en la etapa moderna del TAR.^{80,111} La etapa precoz abarca desde la introducción del TAR en 1996 hasta el año 1999-2000. Y la era moderna del TAR comienza a partir del año 2000-2002.

En ambos trabajos se observa una disminución de la incidencia de cáncer en la era moderna del TAR respecto la etapa precoz.

En conjunto, la información generada sugiere que la incidencia global de cáncer puede estar disminuyendo desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran eficacia hasta nuestros días. Para poder explicar esta reducción debemos analizar cada grupo tumoral y cada neoplasia de forma individual.

1.2. INCIDENCIA RESPECTO A LA POBLACIÓN GENERAL

Se ha descrito un aumento del riesgo de cáncer de las personas infectadas por el VIH, multiplicándose entre dos y cuatro veces según los distintos estudios consultados.

^{24,37,81,110}

En nuestra cohorte, el riesgo global de cáncer se duplica en los hombres con infección por el VIH respecto los no infectados por este virus. Según nuestros resultados, en las mujeres afectas por el VIH este riesgo puede ser menor que en los hombres. Como ya hemos comentado en el apartado de incidencia global del cáncer en la población infectada por el VIH, entre el período 2004-2009 y el período 2010-2015, hemos encontrado también una tendencia descendente de la incidencia de cáncer en las mujeres. Es posible que el riesgo de cáncer en las mujeres se esté aproximando al de la población general. Futuros estudios aportarán más luz a esta cuestión.

Nuestra investigación es la primera en estimar el riesgo de cáncer entre las personas que viven con el VIH en la era más actual del tratamiento antirretroviral, en relación a la población general. Los resultados sugieren que el riesgo puede ser más alto que el de la población general, tanto en hombres como en mujeres, aunque en estas últimas en mucha menor medida. Esta información es relevante para poder desarrollar programas de prevención y detección precoz que minimice el impacto del cáncer en esta población.

2. TUMORES ASOCIADOS A SIDA (TAS)

2.1 INCIDENCIA EN LA POBLACIÓN CON INFECCIÓN POR EL VIH

Los tumores asociados al sida representan, en nuestra investigación, el 38% de todos los tumores incidentes. Nuestro estudio confirma así que, en la era moderna del TAR, estas neoplasias constituyen poco más de la tercera parte de todos los cánceres.¹⁰²

La tasa de incidencia encontrada en la presente tesis es de 434,98 casos/100.000 personas-año en el primer período y de 163,9 casos/100.000 personas-año en el segundo período.

En función del sexo, la tasa de incidencia en los hombres en el período 2004-2019 es de 363,50 casos/100.000 personas-año. En el período 2010-2015, la incidencia encontrada en nuestro trabajo es de 178,35 casos/100.000 personas-año. En las mujeres, la incidencia en el primer período es de 462,71 casos/100.000 personas-año, y en el segundo período es de 78,83 casos/100.000 personas-año. Si comparamos esta incidencia con la observada en los estudios publicados en la etapa moderna del TAR, la incidencia global de los TAS oscila entre los 163 casos cada 100.000 personas-año de la cohorte suiza¹¹¹ hasta los 530 casos por cada 100.000 personas-año de la cohorte italiana.¹¹³ El único dato disponible de la etapa más actual del TAR procede de la cohorte italiana, con 340 casos/100.000 personas-año entre el 2008 y el 2012.

Según estos datos, en nuestro estudio, la incidencia del primer período concuerda con los trabajos publicados, sobre todo con el resultado de la cohorte italiana. En cambio, la incidencia del período más reciente mejora la encontrada en el estudio italiano.¹¹³ No

disponemos de otros resultados en la era más actual del TAR por lo que no podemos realizar otras comparaciones.

Nuestro estudio es el primero que ha calculado tasas de incidencia de los TAS en función del sexo. La incidencia de los TAS es mayor en los hombres que en las mujeres. Este predominio en los varones puede ser explicado porque el tumor más predominante es el sarcoma de Kaposi, y éste se produce, principalmente, entre hombres que tienen sexo con otros hombres.¹³¹

2.2. TENDENCIA DE LA INCIDENCIA ENTRE LOS PERÍODOS A ESTUDIO

Existe consenso en la literatura sobre el impacto de la introducción del TAR en la incidencia de los TAS. Todos estos estudios concluyen que existe una disminución de este tipo de tumores cuando se compara la etapa previa a la introducción de este tratamiento con la etapa posterior.^{25,108,111}

Además, en las cohortes que comparan la incidencia de los TAS diagnosticados durante la etapa moderna del TAR respecto a los diagnosticados en la etapa precoz, también se observa una tendencia descendente de estas neoplasias.^{38,108,111,113}

Nuestros resultados también son acordes con los encontrados en la literatura. En nuestro caso, hemos observado una disminución del 62% entre el período 2004-2009 y el período 2010-2015. Este descenso ha sido más importante en las mujeres, donde disminuye un 83%, aunque no llega a alcanzar la significación estadística encontrada en el caso de los hombres, con disminución del 51%.

Esta disminución progresiva de los TAS incluso en la era moderna del TAR puede ser explicada por la mejora continuada en la efectividad de los nuevos fármacos antirretrovirales. En esta tesis, el porcentaje de tiempo que las personas con infección por el VIH ha presentado niveles de linfocitos CD4 inferiores a 200 células/mm³ ha sido menor en el período 2010-2015 que en el período 2004-2009. Además, entre el año 2010 y el 2015, el porcentaje de tiempo con niveles de carga viral por debajo de 200 copias/ml ha sido mayor que en el período 2004-2009. Al analizar las medianas anuales de linfocitos CD4 y de carga viral a lo largo de los diez años de estudio se ha objetivado un aumento

progresivo de los niveles de CD4 y un descenso continuado de la carga viral. Así, con los nuevos tratamientos contra el VIH se consigue un mejor control inmunológico y con ello, una disminución de las complicaciones asociadas al sida.

2.3. INCIDENCIA RESPECTO A LA POBLACIÓN GENERAL

Existe información consistente del descenso del riesgo de los tumores asociados al sida.^{24,108,111,129} No obstante, el riesgo global de estos tumores sigue aumentado respecto la población general en la era moderna del TAR^{108,111,116} A medida que el TAR evoluciona, la eficacia en el control de la infección del VIH aumenta, y la supervivencia de las personas con VIH se aproxima a la de las personas no infectadas, por lo que sería posible encontrar un acercamiento del riesgo de estos tumores al de la población general.

3. SARCOMA DE KAPOSI

3. 1. INCIDENCIA EN LA POBLACIÓN CON INFECCIÓN POR EL VIH

El sarcoma de Kaposi es el tumor asociado al sida más frecuente.¹³² En nuestra cohorte representa el 52,71% de todos los TAS. La tasa de incidencia obtenida para el primer período es de 152,75 casos/100.000 personas-año y de 82,57 casos/100.000 para el segundo.

Atendiendo al género, la tasa de incidencia estandarizada para los hombres en el primer período es de 176 casos/100.000 personas-año. En el segundo período es de 96,87 casos/100.000 personas-año. Para las mujeres, la incidencia del primer período es de 11,94 casos/100.000 personas-año, y en el segundo período es de 7 casos/100.000 personas-año.

La tasa de incidencia registrada en los diferentes estudios es muy variable, y además no disponemos de datos analizados posteriormente al año 2010. La tasa más baja descrita en la era moderna del TAR corresponde a la cohorte suiza con 66,9 casos/100.000 personas-año entre el año 2002 y 2006.¹¹¹ La más elevada se obtuvo en la cohorte conjunta ASD y HOPS con 212 casos/100.000 personas-año entre el año 2000 y el 2003.⁵⁸

Por tanto, nuestros hallazgos están en línea con lo ya publicado por otros autores.

Respecto a la incidencia en función del sexo, nuestro estudio concluye que el sarcoma de Kaposi es más frecuente en hombres que en mujeres. Es conocido que el sarcoma de Kaposi está relacionado con la infección por el virus herpes 8 y que se transmite fundamentalmente entre hombres que tienen sexo con otros hombres.¹³¹ Por este motivo es más habitual que se diagnostique en los varones.

3.2 TENDENCIA DE LA INCIDENCIA ENTRE LOS PERÍODOS A ESTUDIO

Existen datos consistentes de la disminución de la tasa de incidencia del sarcoma de Kaposi desde la introducción del TAR hasta la era moderna del tratamiento de los pacientes infectados por el VIH.^{22,38,58,80,111} Nuestro resultado es similar a lo publicado en los estudios anteriormente mencionados. Hemos encontrado una tendencia descendente de la incidencia del sarcoma de Kaposi entre los dos períodos estudiados del 46%. Esta tendencia se observa tanto en hombres como en mujeres aunque no alcanza la significación estadística.

3.3 INCIDENCIA RESPECTO A LA POBLACIÓN GENERAL

En la presente tesis se ha analizado el riesgo relativo del linfoma no Hodgkin y de cáncer de cérvix. No ha sido posible realizar la estimación del riesgo del sarcoma de Kaposi al no haber podido obtener su tasa de incidencia en la población general durante los períodos objeto de estudio de esta investigación.

4. LINFOMA NO HODGKIN

4.1. INCIDENCIA EN LA POBLACIÓN CON INFECCIÓN POR EL VIH

El linfoma no Hodgkin engloba a un grupo de tumores cuya incidencia es menor que la del sarcoma de Kaposi. En nuestro estudio, supone junto al sarcoma de Kaposi el 87,59% de todos los tumores asociados a sida. En la cohorte Shalom esta proporción llegaba incluso hasta el 97%.²⁵ La tasa de incidencia del primer período es de 202,31

casos/100.000 personas-año y la del período más actual de 64,92 casos/100.000 personas-año.

Por género, encontramos en los varones una tasa de incidencia estandarizada en el primer período de 177,14 casos/100.000 personas-año, y en el segundo de 75,86 casos/100.000 personas-año. En las mujeres, la tasa de incidencia en el primer período es de 507,17 casos/100.000 mujeres-año, y en el segundo período de 11,81 casos/100.000 mujeres-año.

Las tasas de incidencia encontradas en otros estudios son dispares por lo que es difícil poder realizar comparaciones. El estudio australiano AHOD y la cohorte norteamericana HOPS registran cifras de 73 casos/100.000 pacientes-año. Esta cifra está muy alejada de la obtenida por la cohorte conjunta ASD y HOPS con 212 casos/100.000 pacientes-año.⁵⁸

Además, ninguno de estos estudios analiza información posterior al 2010. Nuestro trabajo confirma la disminución progresiva del número de casos de linfoma no Hodgkin en la etapa más reciente del TAR.

En nuestra investigación, la tasa de incidencia del linfoma no Hodgkin en el período 2010-2015 es menor en las mujeres que en los hombres. La incidencia del linfoma no Hodgkin es menor en las mujeres que en los hombres, tanto en países en vías de desarrollo como en países con más recursos económicos.^{73,133,134} En la cohorte suiza y francesa se observó que las mujeres tenían menor riesgo de tener este tipo de cáncer.^{73,133}

4.2 TENDENCIA DE LA INCIDENCIA ENTRE LOS PERÍODOS A ESTUDIO

En el análisis de nuestra cohorte hemos encontrado una tendencia descendente de la tasa de incidencia entre los dos períodos analizados del 68%. Esta reducción es más pronunciada en las mujeres, (98% en las mujeres y 57% en los hombres), aunque no alcanza la significación estadística probablemente por el pequeño número de casos encontrados. Sólo hemos registrado 3 casos en linfoma de Hodgkin en mujeres a lo largo de los once años de estudio.

Esta misma tendencia se ha observado en los distintos trabajos publicados. Todos ellos concluyen que existe una disminución progresiva de la tasa de incidencia del linfoma no Hodgkin que se ha asociado con la introducción del TAR.^{22,24,25,38,58, 80,111,112}

4.3 INCIDENCIA RESPECTO A LA POBLACIÓN GENERAL

En nuestra cohorte, el riesgo de linfoma no Hodgkin en los hombres infectados por el VIH es 5 veces el de la población general.

En las mujeres, el riesgo de esta neoplasia podría estar aumentado un 24% en la población infectada por el VIH respecto la población general.

No disponemos de estimaciones del riesgo más allá del 2010 para poder realizar comparaciones.

En la era moderna del TAR, se han registrado riesgos muy dispares, que oscilan entre 22,9 y 2701.^{111,112} Sólo la cohorte francesa ha analizado el riesgo del linfoma no Hodgkin de la población VIH en función del sexo.⁸⁵ En este estudio se obtuvo un riesgo relativo de 408 en los varones y 304 en las mujeres; el período analizado fue el comprendido entre el 2005 y el 2009.

El riesgo obtenido en nuestra cohorte es inferior al obtenido en publicaciones previas, pero en ningún otro estudio se ha estimado el riesgo en la etapa más actual del TAR. De hecho, como ya hemos constatado, ninguno de los estudios mencionados aporta información más allá del año 2010.

La tasa de incidencia en nuestro estudio disminuyó un 68% en el segundo período. Este descenso tan pronunciado puede haber contribuido a que hayamos encontrado un riesgo inferior al de otros estudios.

En esta investigación hemos hallado, por tanto, un riesgo aumentado de linfoma no Hodgkin en nuestros días a pesar de la mejora en el manejo de los pacientes con infección por el VIH.

5. CÁNCER DE CÉRVIX

5.1 INCIDENCIA EN LA POBLACIÓN CON INFECCIÓN POR EL VIH

El cáncer de cérvix es la neoplasia del aparato reproductivo con mayor incidencia.⁷⁰ Además, es el tumor asociado a sida más frecuente en las mujeres.¹²⁹ En nuestra investigación representa el 76,19% de todas las neoplasias asociadas al sida registradas en mujeres.

La tasa de incidencia que hemos encontrado en nuestro estudio es de 118,42 casos/100.000 mujeres-año en el primer período y de 59,09 casos/100.000 mujeres-año en el segundo.

En los estudios publicados, la incidencia del cáncer de cérvix oscila entre 47 y 134 casos/100.000 personas-año en la era moderna del TAR.^{22,58} Por tanto, en nuestra investigación, hemos encontrado una tasa de incidencia similar a la encontrada por otros autores.

Nuestro trabajo aporta información actualizada de la incidencia del cáncer de cérvix en la población afecta por el VIH en nuestro país. Esta investigación podrá servir de referencia en el futuro para analizar los cambios en la incidencia de esta neoplasia tras instaurar la vacunación sistemática de todas las niñas españolas contra el VPH.

5.2 TENDENCIA DE LA INCIDENCIA ENTRE LOS PERÍODOS A ESTUDIO

Cuando hemos analizado la tendencia de la incidencia del cáncer de cérvix hemos encontrado una tendencia descendente entre el período más antiguo y el más reciente, si bien las diferencias no son estadísticamente significativas.

La mayoría de las cohortes de pacientes infectados por el VIH están formadas, de forma muy mayoritaria, por hombres.^{22,25,37,38,58,106,108,113} Esta predominancia masculina limita la potencia estadística para analizar la incidencia de los distintos tumores en las mujeres. En la cohorte CoRIS sólo un 16% son mujeres.

Entre otros estudios que también han observado una disminución de la incidencia del cáncer de cérvix tras la introducción del TAR, se encuentran, el estudio

estadounidense HACM y la cohorte Shalom, aunque tampoco han conseguido alcanzar la significación estadística.^{24,25}

Otros autores han analizado la tendencia en la incidencia de esta neoplasia entre la era precoz y la más reciente del TAR, y han obtenido resultados dispares. En algunos estudios, la incidencia de este tumor aumentó en la era precoz para posteriormente disminuir en la era más moderna del TAR.^{38,58} En otros no se detectó este aumento y la incidencia disminuyó a lo largo de todos los períodos estudiados.²²

No disponemos de resultados posteriores al 2010. Nuestra investigación sugiere una disminución de la incidencia del cáncer de cérvix en la etapa más actual.

No podemos saber si previamente la incidencia había aumentado porque no existen datos en nuestra cohorte anteriores al 2004, año en el que entra en funcionamiento.

Esta continua disminución de la incidencia del cáncer de cérvix puede ser explicada por una parte por el aumento de la eficacia del TAR en el control del VIH. El control inmunológico y virológico del VIH son factores fundamentales en la persistencia de la infección del VPH y su posterior progresión a lesiones premalignas y cáncer invasivo.⁷⁰

Por otro lado, es posible que se haya producido una mayor adherencia de las mujeres con infección por el VIH a los programas de cribado del cáncer de cérvix. Así, se detectarían las lesiones en el cuello uterino antes de que evolucionaran a lesiones infiltrativas. No disponemos de estos datos en nuestra cohorte por lo que no hemos podido analizarlo.

La vacunación contra el VPH se instauró en España en el año 2008, pero se realiza de forma gratuita únicamente desde el año 2013. Actualmente se vacuna únicamente a las niñas cuando llegan a la edad de 12 años o bien hasta los 18 años si no se han vacunado antes.

Es posible que en los próximos años veamos una disminución todavía mayor de este tipo de tumor gracias a la vacunación sistemática de las mujeres.

5.3. INCIDENCIA RESPECTO A LA POBLACION GENERAL

En esta tesis, hemos encontrado que el riesgo de cáncer de cérvix en las mujeres infectadas por el VIH, respecto el riesgo de la población general, está multiplicado siete veces.

En el estudio español realizado en Cataluña, el riesgo de cáncer de cérvix encontrado entre 1996 y 1999 estaba multiplicado 37,4 veces. No podemos realizar comparaciones entre ambos estudios, pero podemos suponer, que entre la era precoz del TAR hasta la etapa más reciente del tratamiento antirretroviral se ha producido en nuestro país un descenso importante del cáncer de cérvix. La cifra encontrada en el estudio catalán era superior a otras halladas en la era precoz del TAR. Por tanto, no es llamativo que el riesgo actual de esta neoplasia en España siga por encima de la encontrada en estudios realizados en otros países. En la cohorte francesa el RR fue 5,4 entre 2005 y 2009.⁸⁵ En el estudio estadounidense se registró un RR de 3,7 entre los años 2006 y 2010.²²

No disponemos de datos posteriores al 2010. Así, nuestro estudio aporta información desconocida hasta este momento.

Esta neoplasia está relacionada con el tabaco y con la infección por el VPH.¹³⁵ Ambos factores son evitables. Por tanto, campañas de deshabituación del hábito tabáquico y de prevención de enfermedades de transmisión sexual siguen siendo necesarias. Por otro lado, es importante concienciar a la población infectada por el VIH de la necesidad de seguimiento de los programas de detección precoz del cáncer de cérvix. No disponemos de estos datos en nuestra cohorte por lo que no hemos podido evaluarlos. Es posible que aumentando la adherencia a estos programas se consiga una nueva reducción del riesgo de esta neoplasia, ya que se reduce la progresión de lesiones premalignas a lesiones invasivas.

Además, con la vacunación sistemática de todas las niñas contra el HPV de alto riesgo que se realiza en la actualidad en nuestro país, es posible que podamos observar, en los próximos años, una disminución adicional del riesgo de cáncer de cérvix en la población con VIH. Esta cuestión necesita ser investigada en futuros estudios.

6. TUMORES NO ASOCIADOS A SIDA (TNAS)

6.1 INCIDENCIA EN LA POBLACIÓN CON INFECCIÓN POR EL VIH

Los TNAS representan, en este estudio, el 62% de los tumores registrados. Este resultado es similar al encontrado por otros trabajos, como el HACM estadounidense²² y el ONCOVIH francés.¹¹⁰

En esta investigación se ha hallado una tasa de incidencia de TNAS de 497,71 casos/100.000 personas-año en el período 2004-2009, y de 664,44 casos en el período 2010-2015. Estas diferencias no alcanzan la significación estadística.

La tasa de incidencia en los varones con infección por el VIH parece ser superior a la de las mujeres.

Este hallazgo ya se había descrito también en la era pre-TAR y se mantiene tras la introducción de tratamiento antirretroviral de gran eficacia.¹³⁵

El estudio más reciente en nuestro entorno es el de casos y controles realizado en el País Vasco entre el 2007 y el 2011, todavía no publicado, en el que se estimó una tasa de incidencia de los TNAS de 784 casos/100.000 personas-año.¹³⁰

Así pues, no disponemos de ningún otro estudio que haya publicado las tasas de incidencia de los TNAS analizados de forma conjunta, en función del sexo y en distintos períodos de la era moderna del TAR, por lo que nuestra tesis aporta información desconocida hasta este momento.

La tasa de incidencia hallada en nuestro estudio es concordante con otros trabajos publicados. El estudio internacional de cohortes D:A:D encontró una incidencia de 498 casos/100.000 personas-año en el período entre el año 2004 y el 2010.¹⁰⁵

6.2 TENDENCIA EN LA INCIDENCIA ENTRE LOS PERÍODOS A ESTUDIO

El único estudio que compara la tendencia de la incidencia entre dos períodos de la era contemporánea del TAR es el realizado en la cohorte italiana.¹¹³ En este estudio se registró una incidencia de 440 casos/100.000 personas-año en el período 2003-2007 y

esta incidencia no se modificó en el período 2008-2012, al contrario de la tendencia observada en nuestra investigación.

Los distintos autores que han analizado la tendencia de la incidencia de los TNAS comparando la era precoz y moderna del TAR han obtenido resultados dispares.

En la cohorte australiana se observó un aumento de la incidencia de los TNAS en la era moderna,⁸⁰ mientras que en la cohorte italiana MASTER se encontró una disminución de este tipo de tumores en la era moderna del TAR respecto la era precoz. Debemos destacar que en este último estudio como ya hemos comentado, parece que la incidencia llega a una estabilización ya que no se observa ninguna disminución adicional cuando se evalúa el período más reciente, es decir, del 2008 al 2012.

Cuando se analizaron los datos de la cohorte internacional D:A:D tampoco se observó una variación de la incidencia de los TNAS entre el año 2004 y el 2010.¹⁰⁵

En la presente tesis, hemos observado una tendencia ascendente de la incidencia de los TNAS en la era moderna del TAR del 33%, pero la variación no alcanzó significación estadística.

Así pues, al contrario de lo que sucede en la cohorte italiana y la cohorte internacional, nuestro estudio sugiere que la tendencia de la tasa global de incidencia de los TNAS sigue en ascenso y todavía no ha llegado a una estabilización.

6.3 INCIDENCIA RESPECTO A LA POBLACIÓN GENERAL

Los diversos estudios publicados han encontrado un riesgo aumentado de los tumores no asociados a sida en la era moderna del TAR aproximadamente el doble del correspondiente a la población general.^{81,11,116}

No obstante, cuando se agrupan los tumores en función de si están o no relacionados con alguna infección viral, las diferencias son importantes. Los TNAS-NRI, analizados en conjunto, tienen un riesgo ligeramente elevado, entre un 20 y un 60%, respecto la población general.^{81,108,116} En cambio, el riesgo de los TNAS-RI es mucho

mayor que el de la población no infectada por el VIH, multiplicándose hasta 28 veces en el estudio realizado en California entre 1996 y 2007.¹¹⁶

Es preciso analizar el riesgo de estos tumores de forma individual para poder estimar su impacto en la población con VIH y poder establecer estrategias de prevención y detección temprana que minimice la morbilidad y mortalidad de los pacientes con infección por el VIH.

7. TUMORES NO ASOCIADOS A SIDA Y RELACIONADOS CON INFECCIÓN VÍRICA (TNAS-RI)

7.1 INCIDENCIA EN LAS PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL VIH

En esta investigación los tumores no asociados a sida pero que se relacionan con alguna infección vírica constituyen casi el 50% de todos los TNAS. Este resultado es similar a lo publicado por otros autores, con proporciones que oscilan entre el 42 y el 78%.^{38,80}

En nuestro estudio hemos encontrado una tasa de incidencia estandarizada en el período más reciente de 140,85 casos/100.000 personas-año y de 134,77 casos/100.000 personas-año en el período 2004-2009 aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística

El estudio HOPS encontró una tasa de incidencia estandarizada en el período 2006-2010 de 294 casos/100.000 habitantes-año.³⁸ Esta cifra es muy inferior a la registrada en la cohorte de veteranos, que supera los 1000 casos/100.000 personas año en el período 2009-2012.¹⁰⁸

Nuestra incidencia es inferior a la registrada en ambas cohortes.

7.2 TENDENCIA DE LA INCIDENCIA ENTRE LOS PERÍODOS A ESTUDIO

En nuestra investigación no hemos observado diferencias significativas en la tasa de incidencia entre los dos períodos analizados.

Cuando analizamos la tendencia de la incidencia en función del género, destaca la tendencia creciente en las mujeres. En el primer período la tasa de incidencia fue de 37,45

casos/100.000 personas-año y en el segundo período encontramos una incidencia de 79,48 casos/100.000 personas-año. En la razón de tasas esto supone un incremento del 112% pero las diferencias no alcanzan significación estadística. Si utilizáramos la razón entre las tasas brutas de incidencia en lugar de usar las tasas estandarizadas, la tendencia sería descendente. Por tanto, no podemos concluir que realmente exista este aumento de la incidencia de los tumores con infección vírica en las mujeres infectadas por el VIH.

En los varones tampoco encontramos diferencias en la incidencia. La tasa de incidencia en el primer período es de 164,12 casos/100.000 personas-año y en el segundo de 152,52 casos/100.000 personas-año.

Los resultados aportados por los estudios publicados al respecto resultan dispares. En la cohorte HOPS³⁸ y en el estudio Kaiser¹¹⁶ se observó una reducción progresiva de este conjunto de tumores, aunque en el primer estudio mencionado no se alcanzó la significación estadística,³⁸ en cambio, en la cohorte de veteranos estadounidenses la incidencia de los TNAS-RI permanecía estable a lo largo de los cuatro períodos analizados.¹⁰⁸ En el estudio realizado en el norte de Italia, se encontró una tendencia ascendente.

Nuestro trabajo no puede responder a la pregunta de cuál es la tendencia de la incidencia de los TNAS en nuestros días.

8. CÁNCER ANAL

8.1 INCIDENCIA EN LAS PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL VIH

El cáncer anal es una de las neoplasias más frecuentes en la población infectada por el VIH.⁴² En nuestra investigación representa casi el 53% de todos los TNAS-RI y la cuarta parte de todos los tumores no asociados al sida.

En los estudios publicados, la tasa de incidencia oscila, en la época moderna, entre 25 casos por 100.000 personas-año en la cohorte suiza, y los 138 casos por 100.000 personas-año en los hombres de la cohorte francesa.

Nosotros hemos encontrado, en los hombres, una incidencia de 17,95 casos/100.000 personas-año en el período 1 y de 93,52 casos en el período 2. No hemos encontrado datos posteriores al 2009 en los distintos trabajos publicados por lo que nuestro estudio es el primero en presentar cifras contemporáneas.

Debemos señalar que en nuestro trabajo no hemos registrado ningún caso de cáncer anal en mujeres. El grupo de Pikkety et al. describió una incidencia más alta de cáncer anal en los hombres, independientemente de la orientación sexual.¹³⁷ En cambio, otros investigadores no han encontrado diferencias en función del sexo.^{138,139} La tasa de incidencia descrita en las distintas publicaciones para el cáncer anal en las mujeres con infección por el VIH oscila entre 3,9 y 30 casos/100.000 personas-año.¹⁴⁰ En la población general, la incidencia del cáncer anal en los países desarrollados aumenta entre 1 y 3% cada año.¹⁴¹

En la población general de los Estados Unidos, las mujeres tienen una incidencia de cáncer anal mayor que en los hombres, con una tasa de 1,8 en contraposición a la tasa de 1,1/100.000 personas registrada en los hombres.¹⁴²

Esta tesis confirma la elevada incidencia de cáncer anal en los hombres infectados por el VIH que tienen sexo con otros hombres, un grupo en el que deberían evaluarse programas de prevención y diagnóstico precoz de este tipo de cáncer.

8.2 TENDENCIA DE LA INCIDENCIA ENTRE LOS PERÍODOS A ESTUDIO

Los distintos estudios que han analizado la tendencia del cáncer anal han obtenido distintos resultados.

Cuando se comparaba la era pre-TAR con la era post-TAR, en el estudio estadounidense HACM se observaba una disminución de la incidencia.²⁴ En cambio, en un estudio australiano¹¹² y en la cohorte de Alabama²⁵ esta incidencia aumentaba. En los dos primeros, sin embargo, las diferencias no alcanzaban la significación estadística.

En las publicaciones que analizan los cambios entre la era pre-TAR, era precoz del TAR y la era moderna del tratamiento antirretroviral también encontramos distintas conclusiones. Algunos autores encuentran un aumento progresivo de la incidencia del

cáncer anal a lo largo de los períodos estudiados.^{22,58} Otros autores observan un aumento en la etapa precoz del TAR respecto a la era pre-TAR pero con una disminución posterior de la incidencia.^{38,111}

Llama la atención los resultados de la cohorte francesa. En este estudio se presentaron los resultados en función del sexo. Mientras que la incidencia del cáncer anal en los hombres que tienen sexo con hombres aumentaba en la etapa precoz del TAR para posteriormente disminuir, en las mujeres la tendencia era diferente. En ellas, la incidencia de esta neoplasia aumentaba de forma progresiva. En cambio, en la cohorte de veteranos estadounidenses no se observó ninguna tendencia para este tipo de tumor.¹⁰⁸

En nuestra cohorte, la tendencia del cáncer anal en la era moderna del TAR es ascendente con tasas muy elevadas en los últimos años lo que refuerza la necesidad de evaluar protocolos de prevención y detección precoz del cáncer anal en estos pacientes.

Conocemos que el cáncer anal está relacionado con el VPH. Con el aumento de la esperanza de vida de los pacientes infectados por el VIH también aumenta el tiempo de exposición a la infección por el VPH. Algunos autores han relacionado este tiempo de infección por el VPH con un mayor riesgo de los tumores asociados con este virus. Así, en el estudio de Cianflonel et al. se observó que el cáncer anal es más frecuente entre aquellos pacientes infectados por el VIH durante al menos 15 años.²⁷

8.3 INCIDENCIA RESPECTO A LA POBLACIÓN GENERAL

El cáncer anal es el tumor más frecuente entre los tumores no asociados a sida que están relacionados con alguna coinfección vírica, en este caso, con el VPH.

El riesgo de esta neoplasia en la población infectada por el VIH está muy aumentado respecto la población general. En la era moderna del TAR, el riesgo estimado por los distintos estudios oscila entre 32,11 y 141,36.^{22,81,85,111,112,116}

No hemos podido estimar en esta tesis el riesgo de cáncer anal en los pacientes con infección por el VIH en nuestra cohorte por no haber podido conseguir información acerca de la incidencia de esta neoplasia en la población general española. Sabemos que el cáncer anal es relativamente infrecuente en la población general,

representando únicamente un 2,2% de todos cánceres del tracto gastrointestinal. ¹⁴³ Este es probablemente el motivo por el que no está registrado como entidad independiente de otras localizaciones en las estimaciones de incidencia de la población general española, ni en fuentes nacionales (REDECAN) ni internacionales (GLOBOCAN 2012-IARC).

9. HEPATOCARCINOMA

9.1. INCIDENCIA EN LAS PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL VIH

En la era del TAR, el hepatocarcinoma se está convirtiendo en una neoplasia frecuente con alto impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes infectados por el VIH.¹⁴⁴

En nuestra investigación fue el cuarto TNAS más frecuente, por detrás del cáncer anal, el linfoma no Hodgkin y el cáncer de pulmón.

En el primer período encontramos una incidencia de 29,81 casos/100.000 personas-año, y en el segundo período la incidencia fue de 11,83 casos/100.000 personas-año aunque esta diferencia no alcanza la significación estadística

La tasa de incidencia más baja para este tipo de tumor se ha encontrado en la cohorte suiza, con 17 casos/100.000 personas-año, entre el año 2002 y 2006.¹¹¹

La tasa más alta registrada corresponde a los hombres de la cohorte francesa, con 115 casos/100.000 personas-año entre el año 2005 y 2009.¹⁰⁶ Nuestra incidencia se encuentra dentro de este amplio margen pero muy cercana a la cohorte suiza.¹¹¹

Debemos señalar que en nuestra cohorte no hemos registrado ningún caso de hepatocarcinoma en las mujeres en el primer período, y sólo un caso en el segundo. Las mujeres infectadas por el VIH tienen menor incidencia de hepatocarcinoma que los hombres infectados por el VIH, por lo nuestro hallazgo es concordante con la literatura publicada.^{133,145,146}

9.2. TENDENCIA DE LA INCIDENCIA ENTRE LOS PERÍODOS A ESTUDIO

Cuando se ha analizado la tendencia en la incidencia del hepatocarcinoma, los estudios coinciden en que existe un aumento de este tumor tras la introducción del TAR.^{22, 24, 58, 108, 106, 111}

Pero cuando se ha estudiado la tendencia de la incidencia entre la era precoz del TAR y la era moderna, los resultados son discrepantes.

En la cohorte conjunta ASD+HOPS, tras el aumento en la era precoz del TAR, se podía observar una estabilización posterior, aunque no estadísticamente significativo.⁵⁸. Esta estabilización estaba restringida a los hombres en la cohorte francesa.¹⁰⁶

En el estudio estadounidense HACM y en la cohorte de veteranos, se objetivaba un nuevo aumento de la incidencia en la era moderna del TAR.^{36,108} Este aumento también se producía en las mujeres de la cohorte francesa, de forma distinta a lo que ocurría con los hombres, que como ya hemos comentado, se mantenía estable.

Por el contrario, en la cohorte HOPS y en la cohorte suiza, se podía ver una disminución de la incidencia, aunque en el último estudio la diferencia no alcanzaba significación estadística.^{38,111}

El resultado de nuestro estudio es acorde a lo hallado en estas últimas dos cohortes. Hemos observado una tendencia descendente, pero sin significación estadística.

El TAR, junto a la mejora del tratamiento del VHC y de la hepatopatía crónica avanzada podría estar asociado a un aumento de la supervivencia de los pacientes con cirrosis de etiología vírica. Como resultado, la posibilidad de desarrollar un hepatocarcinoma sería mayor.¹⁴⁷

En contraposición, se ha descrito una incidencia menor de hepatocarcinoma en aquellos pacientes que mantienen el recuento de CD4 por encima de 500 células/mm³.¹⁴⁸ La vacunación sistemática contra el VHB también podría contribuir a la disminución de la incidencia del hepatocarcinoma, tal y como ha ocurrido en áreas endémicas.⁴²

Actualmente, con el tratamiento antiviral contra el VHC se logra una respuesta viral sostenida en más del 90% de los pacientes. Su efecto en la incidencia del hepatocarcinoma necesita ser evaluado en próximos estudios, pero se espera que tenga un beneficio importante en la prevención de este tipo de neoplasia.

9.3. INCIDENCIA RESPECTO A LA POBLACIÓN GENERAL

En la presente tesis no hemos hallado diferencias significativas en la incidencia de hepatocarcinoma en pacientes con infección por el VIH en relación a la población general.

La mayoría de los estudios publicados hasta ahora han encontrado un riesgo aumentado de hepatocarcinoma en pacientes con VIH, de entre 2 y 10 veces el de la población general.^{22,58,81,106,108,112,116}

En nuestro estudio hemos obtenido una tasa de incidencia estandarizada en el período 2010-2015 de 11,83 casos/100.000 personas-año, y de 29,81 casos/100.000 personas-año en el período 2004-2009. Nuestra tasa de incidencia está ligeramente por debajo de la cifra más baja publicada con 17 casos/100.000 personas-año en la cohorte suiza,¹¹¹ pero la variabilidad entre las tasas de incidencia registradas por los diferentes trabajos es muy importante. La incidencia más alta publicada corresponde a los hombres de la cohorte francesa, con 115 casos/100.000 personas-año.¹⁰⁶ La menor incidencia observada en CoRIS puede deberse a que, a diferencia de las anteriores, se trata de una cohorte contemporánea con una incidencia de coinfección por VHC decreciente¹⁴⁹ y a las mejoras recientes en el tratamiento de la hepatitis C, aunque no puede excluirse la infranotificación.

10. LINFOMA DE HODGKIN

10.1 INCIDENCIA EN LAS PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL VIH

El linfoma de Hodgkin es una de las neoplasias más frecuentes en los pacientes infectados por el VIH¹⁵⁰. En nuestra investigación, es el segundo TNAS más frecuente después del cáncer anal.

La incidencia registrada en el primer período es de 79,01 casos/100.000 personas-año y de 35,17 casos/100.000 personas-año en el segundo.

Únicamente hemos registrado dos casos en mujeres, por lo que no tomaremos en consideración la tasa de incidencia obtenida. En los hombres, hemos encontrado, para el primer período, una incidencia de 99,96 casos/100.000 personas-año, y para el segundo período, la incidencia es de 30,57 casos/100.000 personas-año.

Respecto a las tasas de incidencia publicadas previamente, existe una amplia variabilidad con cifras que van de 19 casos/100.000 personas-año³⁸ a 115 casos/100.000 personas-año en los hombres de la cohorte francesa.¹⁰⁶ La incidencia que hemos encontrado en nuestro estudio concuerda con estos resultados.

10.2. TENDENCIA DE LA INCIDENCIA ENTRE LOS PERÍODOS A ESTUDIO

Existen resultados dispares cuando se analiza la tendencia de la incidencia del linfoma de Hodgkin. En algunos estudios se observa una disminución de su incidencia desde la era pre-TAR a la era precoz del tratamiento antirretroviral.^{22,106} En cambio, en otros estudios, se ha documentado un aumento de la incidencia de este tumor en la etapa precoz del TAR cuando se compara con la era pre-tratamiento.^{24,58,111} Además, cuando se analiza la tendencia entre el período precoz y el moderno del TAR también hay discordancia. En algunas investigaciones, tras el aumento inicial en el período precoz, se observa una disminución de la incidencia.^{22,38,108,112} En otras, el linfoma de Hodgkin aumenta de forma progresiva a lo largo de todos los períodos.^{58,111}

El estudio HACM con datos analizados hasta el 2010 encontró una disminución progresiva de esta neoplasia.²²

En la cohorte francesa, la tendencia era distinta en función de si se analizaba por sexo. Así, en los hombres, se observaba una disminución inicial de la incidencia en el período precoz para posteriormente volver a aumentar en el período moderno. En cambio, la incidencia permanecía estable en las mujeres, incluso desde el período anterior a la introducción del TAR.¹⁰⁶

El único estudio con información posterior al año 2010 es el realizado en la cohorte de veteranos norteamericanos.¹⁰⁸ Aquí, en el período más actual, entre 2009 y 2012, la incidencia del linfoma de Hodgkin se había estabilizado. Previamente había aumentado en la era precoz para posteriormente disminuir en la era moderna.

En nuestra investigación hemos observado una tendencia descendente, pero las estimaciones son muy imprecisas y las diferencias no son estadísticamente significativas.

Por tanto, nuestros resultados están en línea con el resto de estudios que han objetivado una tendencia descendente del linfoma de Hodgkin en la era moderna del TAR.^{22,38,108,112}

10.3. INCIDENCIA RESPECTO A LA POBLACIÓN GENERAL

En los hombres con infección por el VIH hemos encontrado un aumento del riesgo de esta neoplasia que es 8 veces mayor que el de la población general. No hemos estimado el riesgo en las mujeres por haber registrado únicamente 1 caso en el período analizado.

El estudio HACM publicó, para este tipo de cáncer, un riesgo aumentado 10 veces entre el 2006 y el 2010. No disponemos de datos posteriores a esas fechas. Nuestra tesis es la primera en identificar el riesgo del linfoma de Hodgkin en un período tan actual. Existe una gran variabilidad en el riesgo hallado por otros autores en la época moderna del TAR, si bien, como acabamos de comentar, con datos anteriores a los analizados en nuestro estudio. Las cifras publicadas oscilan entre riesgos relativos de 7,37 hasta 32,35.^{22,58,81,106,111,112,116}

La coinfección por el VEB se ha documentado en más del 80% de los linfomas de Hodgkin en pacientes con infección por el VIH en comparación con el 40% de la población general.⁴⁰ Existen evidencias de que la proteína LMP1 (latent membrane protein 1), codificada por el VEB, puede jugar un papel en la patogénesis de este linfoma.¹⁰³ Es sabido que la incidencia del linfoma de Hodgkin disminuye cuando existe una inmunosupresión grave y aumenta cuando la inmunosupresión es moderada.¹¹⁴ Existe la posibilidad de que

al recuperarse el sistema inmune haya un aumento de la estimulación de las células B y que así aumente el número de linfocitos infectados por el VEB.¹¹⁴

Son necesarios nuevos estudios que ayuden a entender la etiopatogenia de esta neoplasia para poder establecer medidas de prevención que disminuyan la morbilidad y la mortalidad derivadas de este tumor.

11. CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

11.1. INCIDENCIA EN LAS PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL VIH

En nuestra investigación, el cáncer de cabeza y cuello representa el quinto tumor más frecuente entre los TNAS, y el tercero en frecuencia entre los TNAS-RI, por delante del hepatocarcinoma.

En el presente estudio hemos encontrado una incidencia de cáncer de cabeza y cuello en el período 2004-2009 de 11,41 casos/100.000 personas-año, y de 13,46 casos/100.000 personas-año en el período 2010-2015.

Estas cifras son inferiores a las observadas en otros estudios que estiman la tasa de incidencia para este conjunto de tumores entre 19,2 y 36,9 casos/100.000 personas-año en la etapa moderna, si bien ninguno de estos estudios recoge información posterior al año 2006.^{58,111}

11.2. TENDENCIA DE LA INCIDENCIA ENTRE LOS PERÍODOS A ESTUDIO

Los resultados de este estudio apuntan a una tendencia ascendente en los hombres, aunque las diferencias no alcanzan significación estadística.

En algunos de los estudios previos publicados también se ha observado una tendencia ascendente de la tasa de incidencia de los tumores de cabeza y cuello,⁵⁸ si bien en otros se ha documentado una disminución¹¹¹ o una estabilización¹⁰⁸ en su incidencia.

11.3. INCIDENCIA RESPECTO A LA POBLACION GENERAL

Según los estudios publicados, el riesgo del cáncer de cabeza y cuello se multiplica entre 1,4 y 3 veces en las personas con infección por el VIH.^{58,81,106,116}

La alta prevalencia de factores de riesgo como el tabaco⁷¹ o la infección oral por VPH¹⁵¹ en la población seropositiva justificaría una incidencia más alta de este conjunto de neoplasias en los pacientes con infección por el VIH. En este análisis se ha encontrado un riesgo aumentado en las mujeres con VIH en relación a la población general.

12. TUMORES NO ASOCIADOS A SIDA Y NO RELACIONADOS CON INFECCIÓN VÍRICA

12.1. INCIDENCIA EN LAS PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL VIH

En nuestro estudio, los tumores no asociados a sida y no relacionados con ninguna infección viral (TNAS-NRI) constituyen el 50,23% de todos los TNAS. Hemos encontrado una tasa de incidencia en el primer período de 357,15 casos/100.000 personas-año y de 517,57 casos/100.000 personas-año en el segundo.

En la cohorte HOPS, la incidencia registrada es de 470 casos/100.000 personas-año en la era más reciente, es decir entre el año 2006 y 2010.³⁸ Esta cifra es similar a la obtenida en la cohorte del norte de Italia, con 426 casos/100.000 personas-año entre 1999 y el 2009.³⁷

Por otra parte, en la cohorte de veteranos estadounidenses, las incidencias son mayores, superando los 700 casos/100.000 personas-año entre el 2005 y el 2008, y superando los 600 casos entre el 2009-2012.¹⁰⁸

Si analizamos la incidencia por sexos, en hombres, la incidencia en nuestro estudio es de 353,96 casos/100.000 personas-año en el período 2004-2009 y de 588,05 casos/100.000 personas-año en el período 2010-2015. En las mujeres, la incidencia que hemos encontrado es 165,88 casos/100.000 personas-año en el primer período y 155,30 casos/100.000 personas-año en el segundo.

No es posible asegurar que la incidencia encontrada en la presente tesis sea realmente inferior a las obtenidas por el resto de autores, tal y como se refleja en los amplios intervalos de confianza.

12.2 TENDENCIA DE LA INCIDENCIA ENTRE LOS PERÍODOS A ESTUDIO

La mayoría de los estudios que han analizado la tendencia de estos tumores han observado una disminución progresiva en la incidencia.^{38,108}

En nuestro trabajo, sin embargo, los resultados apuntan a que la tendencia puede ser ascendente para este conjunto de neoplasias.

Si observamos las tasas de incidencia en función del género, los datos sugieren que la tendencia ascendente de la incidencia global de este tipo de cáncer podría deberse principalmente a la incidencia en los varones.

13. CÁNCER DE PULMÓN

13.1. INCIDENCIA EN LAS PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL VIH

El cáncer de pulmón es el más prevalente entre los TNAS¹⁵². En nuestra investigación, es el TNAS-NRI con mayor incidencia.

En el presente estudio hemos hallado una incidencia de cáncer de pulmón en el primer período de 184,75 casos/100.000 personas-año. En el período más reciente hemos encontrado una incidencia de 80,27 casos/100.000 personas-año.

Las tasas de incidencia en otros estudios publicados, oscilan, en la era moderna, entre 33,9 y 84,9 casos/100.000 personas año.^{58,111} No obstante, en la cohorte francesa se calculó la incidencia en función del sexo, obteniéndose en los varones una estimación de 129,3 casos/100.000 personas-año entre el 2005 y el 2009. En las mujeres, la tasa de incidencia en este mismo período era de 69 casos/100.000 personas-año. Por tanto, nuestra incidencia en el primer período es superior a las halladas por otros autores en el período moderno del TAR.

En hombres, la tasa de incidencia en el período 2004-2009 es de 184,87 casos/100.000 personas-año, y de 87,75 casos/100.000 personas-año en el segundo período. En las mujeres, la tasa de incidencia en el primer período fue de 39,06 casos/100.000 personas-año, y en el segundo de 28,20 casos/100.000 personas-año.

La tasa de incidencia encontrada en los hombres en el primer período es muy alta.

El cáncer de pulmón es el más frecuente de los tumores no asociados a sida, y supone una causa importante de morbilidad y mortalidad de la población seropositiva.¹⁵³

Es ampliamente conocida la relación entre el cáncer de pulmón y el tabaco. En la población infectada por el VIH existe una prevalencia muy alta de tabaquismo^{73,138,154,155} En el metaanálisis de Park, un 54% de la población seropositiva era fumadora en comparación con el 20-23% de la población general estadounidense.⁷¹ En nuestra cohorte, se recogió información sobre el hábito tabáquico en 6460 sujetos, confirmándose que el 50,48% eran fumadores. La elevada frecuencia de tabaquismo en CoRIS puede haber contribuido a la elevada tasa de incidencia de cáncer de pulmón observada. Estudios futuros deberán analizar los efectos de los cambios legislativos introducidos en España en los últimos años sobre el hábito tabáquico y en la incidencia de cáncer de pulmón en los pacientes con VIH.

Otros factores como las infecciones pulmonares o la inflamación crónica también se relacionan con esta neoplasia^{152,156,157}. En cambio, el papel de la inmunosupresión y del tratamiento antirretroviral es más controvertido.¹⁵⁶

13.2. TENDENCIA DE LA INCIDENCIA ENTRE LOS PERÍODOS A ESTUDIO

En nuestra investigación hemos observado una tendencia temporal descendente en la incidencia, aunque sin alcanzar significación estadística.

Este resultado es acorde a todos los estudios publicados que han analizado la incidencia de este cáncer en la era post-TAR. En todos ellos se observa una disminución de su incidencia.^{22,38,108,111,112}

Sólo en la cohorte francesa se ha observado una estabilización del cáncer de pulmón, pero restringido exclusivamente a las mujeres, y tras haber aumentado entre la era pre-TAR a la era precoz.

13.3. INCIDENCIA EN RELACIÓN A LA POBLACIÓN GENERAL

El cáncer de pulmón es el tumor no relacionado con el sida más prevalente entre las personas que conviven con el VIH.¹⁵² En nuestra cohorte se han obtenido tasas de incidencia que tienden a ser más elevadas que las de la población general.

La magnitud de las diferencias observadas es similar a la referida por otros investigadores, con riesgos relativos que oscilan entre 1,1 y 2,8.^{22,58,81,106,116} De hecho, en la cohorte francesa, el riesgo de cáncer de pulmón en aquellos pacientes con recuperación de CD4 era similar al de la población no infectada por el VIH.

En esta tesis hemos encontrado que el riesgo relativo de cáncer de pulmón respecto a la población general tiende a ser más elevado en las mujeres que en los hombres. En el metaanálisis de Shiels¹³⁸ también se llegaba a la misma conclusión. Como posible explicación, se mencionaba que quizá, el porcentaje de mujeres fumadoras en la población con infección por el VIH respecto a las mujeres de la población general sea mayor que el de los hombres.

Es bien conocido que el tabaco es el principal factor de riesgo del cáncer de pulmón. Otros factores de riesgo relacionados con esta neoplasia son la edad, la inflamación pulmonar crónica y la inmunosupresión, aunque sobre esta última existen datos contradictorios.¹⁵²

Por tanto, es importante seguir concienciando a la población infectada por el VIH de la importancia del cese del hábito tabáquico. Resulta fundamental continuar la investigación sobre otros factores de riesgo involucrados en el desarrollo de esta neoplasia para así reducir sus consecuencias en esta población.

14. CÁNCER DE COLON Y RECTO

14.1. INCIDENCIA EN LAS PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL VIH

En varias publicaciones se ha descrito un menor número de casos de cáncer de colon y recto en la población infectada por el VIH.^{22,111,112} En nuestra investigación sólo hemos registrado 11 casos a lo largo de todo el período de seguimiento.

En el presente trabajo, hemos encontrado una tasa de incidencia estandarizada el primer período de 20,31 casos/100.000 personas-año. Dado que sólo se incluyó un único caso en este período, no podemos confiar en la precisión de este resultado y por este motivo no hemos podido analizar la tendencia de la incidencia.

En el segundo período, la tasa de incidencia hallada es de 174,26 casos/100.000 personas-año. El estudio estadounidense HACM registró una tasa de incidencia para el período 2006-2010 de 29,7 casos/100.000 personas-año.²² No conocemos otros estudios que hayan analizado la tasa de incidencia de este tumor en la era más reciente del TAR. Sí existen estimaciones de la razón de tasas de incidencia estandarizadas, pero este dato es dependiente no sólo de la tasa de incidencia de la población infectada por el VIH sino también de las características demográficas de la población general. Por este motivo, usaremos la razón de tasas de incidencia estandarizadas como medida de riesgo, pero no como medida de los casos incidentes en la población infectada por el VIH.

Al no disponer de varios estudios para realizar comparaciones no podemos discernir si nuestra incidencia es precisa o no. Existe la posibilidad de que esté sobreestimada ya que como podemos ver, el incremento de la tasa de incidencia estandarizada respecto la tasa cruda de incidencia es muy importante (de 27,63 casos/100.000 personas-año a 174,25).

14.2. TENDENCIA DE LA INCIDENCIA ENTRE LOS PERÍODOS A ESTUDIO

Tal y como hemos referido en el apartado anterior, no ha sido posible realizar un análisis de la tendencia de la incidencia por el escaso número de pacientes incluidos en el primer período.

14.3. INCIDENCIA RESPECTO LA POBLACIÓN GENERAL

En nuestro trabajo de investigación hemos encontrado una tendencia a un mayor riesgo de cáncer de colon y recto en los hombres con infección por el VIH y menor en las mujeres.

Los distintos estudios publicados que han analizado el riesgo del cáncer colorrectal en la población infectada por el VIH, en la era moderna del TAR, han obtenido resultados dispares. En el estudio HACM²², en la cohorte suiza,¹¹¹ y en una cohorte australiana¹¹² el riesgo de esta neoplasia en la población que convive con el VIH era menor que el de la población general, con estimaciones del riesgo entre 0,3 y 0,8 según los estudios. De forma contraria, en el estudio realizado en California y en la cohorte conjunta ASD+HOPS el riesgo del cáncer colorrectal en la población afecta por el VIH era mayor que el de la población general, multiplicándose por 1,5 y 2,4 respectivamente.^{116,58}

Tal y como hemos comentado al analizar la tasa de incidencia del cáncer colorrectal, nuestro resultado de incidencia en los varones del segundo período es posible que esté sobreestimada. Si así fuera, nuestra estimación del riesgo también lo estaría. Por tanto, no podemos afirmar que el riesgo del cáncer colorrectal en los varones con infección por el VIH esté aumentado respecto la población general.

15. CÁNCER DE MAMA

15.1. INCIDENCIA EN LAS PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL VIH

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres y además es la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres.¹⁵⁸ Se ha publicado que el cáncer de mama es menos frecuente en las mujeres infectadas por el VIH que en la población general.¹³⁶ Sin embargo, a medida que aumenta la edad de las mujeres conviven con el VIH se espera un incremento de la incidencia de esta neoplasia.

En la presente tesis, sólo hemos registrado 5 casos de cáncer de mama, esto es, un único caso en el primer período y 4 casos en el segundo período. Por tanto, ante el escaso número de casos, no pueden extraerse conclusiones sobre el riesgo del análisis de este tipo de cáncer. Entre los años 2004 y 2009 hemos hallado una tasa de incidencia

estandarizada para el cáncer de mama de 26,55 casos/100.000 personas-año. La incidencia encontrada para el período 2010-2015 es de 66,55 casos/100.000 pacientes-año.

En la cohorte conjunta ASD y HOPS se encontró una tasa de incidencia de 96 casos/100.000 personas-año en el período 2000-2003.⁵⁸ En cambio, el estudio estadounidense HACM obtuvo una tasa de incidencia para el período 2006-2010 de 64,9 casos/100.000 personas-año.²² Nuestra tasa de incidencia es similar a la obtenida en este último estudio, aunque en una etapa más actual.

15.2. TENDENCIA EN LA INCIDENCIA ENTRE LOS PERÍODOS A ESTUDIO

No ha resultado posible con los resultados obtenidos en la presente tesis realizar conclusiones sobre la tendencia de la incidencia del cáncer de mama. La explicación más probable reside en el pequeño número de casos registrados. Por tanto, no es posible asegurar que la incidencia del cáncer de mama esté en aumento, tal y como parecen indicar nuestros resultados, o si su tendencia es otra.

15.3. INCIDENCIA RESPECTO LA POBLACIÓN GENERAL

En España y en el resto del mundo, el cáncer de mama es el tumor más prevalente en las mujeres y su principal causa de muerte.¹⁵⁹

En nuestra cohorte sólo hemos registrado cuatro casos de cáncer de mama por lo que debemos ser cautos con nuestras conclusiones.

Los resultados de nuestro estudio apuntan a que el riesgo de este tumor en las mujeres infectadas por VIH está disminuido respecto a la población general, si bien el exiguo número de casos detectado hace que la estimación sea muy imprecisa.

La mayoría de los trabajos que han investigado sobre el riesgo de este cáncer en la etapa moderna del TAR han hallado riesgos que oscilan entre 0,5 y 0,7.^{22,116} Sin embargo, en el estudio de Goedert et al, a medida que aumentaba el período de seguimiento este riesgo se acercaba al de la población general.¹⁶⁰

La hipótesis formulada por Goedert et al. para explicar el menor riesgo de cáncer de mama en la población con infección por el VIH es que sería consecuencia de cambios en los niveles hormonales producidos por el VIH, que conferirían protección contra este tipo de neoplasia. Se ha propuesto también como posible explicación, el menor acceso de las mujeres infectadas por el VIH a los programas de detección precoz, lo que conlleva menores tasas de incidencia por infradiagnóstico que las de la población general. Tradicionalmente, sólo el 50% de las mujeres infectadas por el VIH sigue programas de detección precoz del cáncer de mama.¹⁶¹

16. CÁNCER DE PRÓSTATA

16.1. INCIDENCIA EN LA POBLACIÓN CON INFECCIÓN POR EL VIH

En nuestro estudio hemos registrado 11 casos de cáncer de próstata, todos incluidos en el segundo período de investigación.

La tasa de incidencia estandarizada que hemos estimado es de 96,95 casos/100.000 varones-año. Entre los años 2006 y 2010 se han publicado incidencias que oscilan entre los 55,6 y los 84,5 casos/100.000 personas-año.^{22,38} Nuestra incidencia es, por tanto, ligeramente superior a las anteriormente publicadas.

Consideramos, al no tratarse de una muestra grande, que pueda haber una imprecisión en la estimación de la incidencia. Además, cuando estandarizamos la tasa bruta de incidencia, ésta sufre un aumento. A pesar de todo esto, nuestro hallazgo no está alejado del resultado obtenido por otros investigadores.

16.2. INCIDENCIA EN RELACIÓN A LA POBLACIÓN GENERAL

Según nuestros resultados, los hombres infectados por el VIH podrían tener menor riesgo de cáncer de próstata que la población general.

La mayoría de los investigadores han llegado a la misma conclusión, con riesgos relativos que oscilan entre 0,27 y 0,88.^{22,58,81,112,116} Sólo en la cohorte suiza se ha encontrado un riesgo mayor de cáncer de próstata en la población con infección por el VIH, con un aumento del riesgo del 30% pero sin significación estadística.¹¹¹

Se desconoce la razón por la cual los pacientes con VIH presentan menos cáncer de próstata que los varones no infectados. Como en el caso del cáncer de mama, una posible explicación es un posible efecto protector derivado de cambios en los niveles hormonales producidos por el VIH.¹⁶⁰ Otra posibilidad es que la incidencia esté subestimada por el menor acceso de esta población al cribado y a las pruebas diagnósticas.¹⁶²





LIMITACIONES Y PUNTOS FUERTES





La cohorte coRIS comienza su funcionamiento en el año 2004, fecha de inicio de nuestro estudio. Por este motivo, en el primer período de nuestra investigación, el número de pacientes incluidos es menor que en el segundo. Este dato, unido a un menor tiempo de seguimiento y a la escasa incidencia de muchos de los tumores estudiados, limita la precisión de las estimaciones de incidencia. A pesar de tratarse de un estudio nacional y el seguimiento durante 10 años, el número de tumores incidentes en muchos casos no ha sido suficiente como para poder extraer conclusiones firmes sobre las tendencias temporales y el riesgo relativo respecto a la población general.

No obstante, en la mayoría de las ocasiones, los resultados obtenidos en esta investigación son coherentes con lo publicado en otros estudios.

Una limitación importante puede ser la infranotificación de los casos. A pesar de que CoRIS es una cohorte prospectiva con estrictos controles de calidad y financiación pública, no puede descartarse que haya habido infradeclaración de casos.

No existen datos oficiales de la incidencia del cáncer en España, expresado de forma anual y de forma continuada a lo largo de todo nuestro período de estudio. Hasta el año 2007 podemos consultar las fuentes internacionales, como la IARC (GLOBOCAN 2012, EUCAN), aunque los resultados están presentados con la estandarización mundial. La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) comienza a funcionar a partir de finales de 2010, y ha publicado estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España comparando el intervalo de los años 2003-2007 con estimaciones del 2012 y 2014. También ha publicado los datos correspondientes al 2015. Sin embargo, carecemos de datos de incidencia desde el 2007 hasta el 2011. Por este motivo, para la estimación de la incidencia de la población general en el segundo período hemos realizado una regresión lineal. Asumimos así un riesgo de error en el cálculo de los datos de incidencia en la población general, aunque consideramos que es mínimo al poseer de varios puntos de referencia dentro del período a estudio.

Como punto fuerte de nuestro estudio tenemos que destacar que los datos proceden de una cohorte de personas con VIH a nivel nacional, por lo que se recoge información de todo el territorio español. Además, es una cohorte donde los datos se obtienen de forma prospectiva, incluido los datos de cáncer. De esta forma, se evitan los

problemas derivados de unir registros de cáncer y VIH, como la pérdida de casos o la carencia de información sobre la existencia de otros factores de riesgo.



CONCLUSIONES





1. En la era contemporánea del tratamiento antirretroviral el riesgo de cáncer en los hombres con infección por el VIH sigue siendo mayor que el de la población general.
2. Entre el año 2004 y el 2015, la incidencia global de los tumores asociados al sida en la población infectada por el VIH ha disminuido de forma importante.
3. La incidencia global del linfoma no Hodgkin así como su incidencia en los varones con infección por el VIH ha disminuido sustancialmente entre el período 2004-2009 y el período 2010-2015. No obstante, el riesgo de linfoma no Hodgkin en los hombres con infección por el VIH sigue siendo superior al de los varones no infectados.
4. El riesgo de cáncer de cérvix en las mujeres con infección por el VIH sigue siendo en nuestros días más elevado que el de la población general.
5. La incidencia del cáncer anal en los hombres con infección por el VIH se ha incrementado entre el 2004 y el 2015.
6. El riesgo de linfoma de Hodgkin en la población infectada por el VIH sigue estando muy aumentado respecto a la población general.
7. Las mujeres con VIH tienen mayor riesgo de presentar un cáncer de cabeza y cuello en relación a las mujeres sin infección por el VIH.
8. CoRIS es una herramienta fiable en el análisis de la incidencia y del riesgo de cáncer en la población con VIH, siendo también de extraordinaria utilidad para el estudio de las tendencias de la incidencia de los distintos tipos de cáncer en esta población.



BIBLIOGRAFÍA





1. Centers for Disease Control (CDC). Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1982 Sep 24;31(37):507-8, 513-4. PMID:6815471.
2. Masur H, Michelis MA, Wormser GP, Lewin S, Gold J, Tapper ML et al. Opportunistic infection in previously healthy women. Initial manifestations of a community-acquired cellular immunodeficiency. Ann Intern Med. 1982 Oct;97(4):533-9. PMID:6982014.
3. Valle SL, Ranki A, Repo H, Suni J, Pönkä A, Lähdevirta J et al. Acquired immune deficiency syndrome. The first cases in Finland. Ann Clin Res. 1983;15(5-6):203-5. PMID:6607697.
4. Penny R, Marks R, Berger J, Marriott D, Bryant D. Acquired immune deficiency syndrome. Med J Aust. 1983 Jun 11;1(12):554-7. PMID:6602267
5. Ras GJ, Simson IW, Anderson R, Prozesky OW, Hamersma T. Acquired immunodeficiency syndrome. A report of 2 South African cases. S Afr Med J. 1983 Jul 23;64(4):140-2. PMID:6306851
6. Pitchenik AE, Fischl MA, Dickinson GM, Becker DM, Fournier AM, O'Connell MT et al. Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians: evidence of a new acquired immunodeficiency state. Ann Intern Med. 1983 Mar;98(3):277-84. PMID: 6299151
7. Elliott JL, Hoppes WL, Platt MS, Thomas JG, Patel IP, Gansar A. The acquired immunodeficiency syndrome and Mycobacterium avium-intracellulare bacteremia in a patient with hemophilia. Ann Intern Med. 1983 Mar;98(3):290-3. PMID:6299154

8. Jett JR, Kuritsky JN, Katzmann JA, Homburger HA. Acquired immunodeficiency syndrome associated with blood-product transfusions. *Ann Intern Med.* 1983 Nov;99(5):621-4. PMID:6605703.
9. Letvin NL, Eaton KA, Aldrich WR, Sehgal PK, Blake BJ, Schlossman SF et al. Acquired immunodeficiency syndrome in a colony of macaque monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983 May;80(9):2718-22. PMID:6221343.
10. Poon MC, Landay A, Prasthofer EF, Stagno S. Acquired immunodeficiency syndrome with *Pneumocystis carinii* pneumonia and *Mycobacterium avium*-intracellular infection in a previously healthy patient with classic hemophilia. Clinical, immunologic, and virologic findings. *Ann Intern Med.* 1983 Mar;98(3):287-90. PMID:6299153.
11. Khan FA, Wollschlager CM. Acquired immunodeficiency syndrome. A deadly new disease. *Postgrad Med.* 1983 Aug;74(2):180-5, 188-91. PMID:6603612.
12. Jaffe HW, Bregman DJ, Selik RM. Acquired immune deficiency syndrome in the United States: the first 1,000 cases. *Infect Dis.* 1983 Aug;148(2):339-45. PMID:6604115.
13. Rogers MF, Morens DM, Stewart JA, Kaminski RM, Spira TJ, Feorino PM et al. National case-control study of Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis carinii* pneumonia in homosexual men: Part 2. Laboratory results. *Ann Intern Med.* 1983 Aug;99(2):151-8. PMID:6309049.
14. Gottlieb MS, Groopman JE, Weinstein WM, Fahey JL, Detels R. The acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1983 Aug;99(2):208-20. PMID:6309051

15. Pitchenik AE, Shafron RD, Glasser RM, Spira TJ. The acquired immunodeficiency syndrome in the wife of a hemophiliac. *Ann Intern Med.* 1984 Jan;100(1):62-5. PMID: 6229203.
16. Scott GB, Buck BE, Leterman JG, Bloom FL, Parks WP. Acquired immunodeficiency syndrome in infants. *N Engl J Med.* 1984 Jan 12;310(2):76-81. PMID:6606781.
17. Shearer GM. Natural resistance to parental T-lymphocyte-induced immunosuppression in F1 hybrid mice: implications for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Immunol Rev.* 1983; 73:115-26. PMID: 6350157.
18. Goudsmit J, Tersmette T, Kabel P, Miedema F, Melief C. IgG antibodies to HTLV-III associated antigens in patients with AIDS and at risk for AIDS in The Netherlands. *AIDS Res.* 1983-1984;1(4):231-6. PMID: 6100824.
19. Dosne Pasqualini C, Muchinik G. [AIDS, acquired immunodeficiency syndrome and its possible link to human T-cell leukemia-lymphoma virus, the retrovirus inducer of T-cell leukemia in the adult]. *Medicina (B Aires).* 1983;43(4):472-4. PMID: 6318012 [Artículo en Español]
20. Chermann JC, Barré-Sinoussi F, Dauguet C, Brun-Vezinet F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a new retrovirus in a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome. *Antibiot Chemother (1971).* 1983;32:48-53. PMID: 6205626.
21. Rubinstein PG, Aboulaflia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS.* 2014 Feb 20;28(4):453-65. PMID: 24401642.

22. Robbins HA, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. *AIDS*. 2014 Mar 27;28(6):881-90. PMID:24300545
23. 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 May 4;103(9):753-62. PMID:21483021
24. 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 Jul 1;123(1):187-94. PMID:18435450
25. Bedimo R, Chen RY, Accortt NA, Raper JL, Linn C, Allison JJ et al. Trends in AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies among HIV-infected patients: 1989-2002. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 1;39(9):1380-4. Epub 2004 Oct 11. PMID:15494916
26. Shiels MS, Pfeiffer RM, Hall HI, Li J, Goedert JJ, Morton LM, Hartge P, Engels EA. Proportions of Kaposi sarcoma, selected non-Hodgkin lymphomas, and cervical cancer in the United States occurring in persons with AIDS, 1980-2007. *JAMA*. 2011 Apr 13;305(14):1450-9. PMID:21486978
27. Crum-Cianflone NF, Hullsiek KH, Marconi VC, Ganesan A, Weintrob A, Barthel RV, Agan BK; Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group. Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence. *AIDS*. 2010 Feb 20;24(4):535-43. PMID:19926961
28. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ et al. North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(7):1026-34. Epub 2012 Jan 30. PMID:22291097

29. Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA, Okuliar C, Young M, Little RF, Dezube BJ. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2012 Nov;55(9):1228-35. PMID:22776851
30. Biggar RJ, Engels EA, Ly S, Kahn A, Schymura MJ, Sackoff J et al. Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Jul 1;39(3):293-9. PMID:15980688
31. Brock MV, Hooker CM, Engels EA, Moore RD, Gillison ML, Alberg AJ et al. Delayed diagnosis and elevated mortality in an urban population with HIV and lung cancer: implications for patient care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Sep;43(1):47-55. PMID:16936558
32. Glaser SL, Clarke CA, Gulley ML, Craig FE, DiGiuseppe JA, Dorfman RF et al. Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay Area, 1988-1998. *Cancer*. 2003 Jul 15;98(2):300-9. PMID:12872349
33. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP et al. HIV HCC Cooperative Italian-Spanish Group. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS*. 2004 Nov 19;18(17):2285-93. PMID:15577541
34. Polizzotto MN, Mitsuyasu RT. Clinical and scientific challenges in HIV-associated malignancies. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017 Jan;12(1):1-5. PMID:27763914
35. Brickman C, Palefsky JM. Cancer in the HIV-Infected Host: Epidemiology and Pathogenesis in the Antiretroviral Era. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015 Dec;12(4):388-96. PMID:26475669

36. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P et al. ANRS EN20 Mortalité 2010 Study Group. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS*. 2014 May 15;28(8):1181-91. PMID:24901259
37. Calabresi A, Ferraresi A, Festa A, Scarcella C, Donato F, Vassallo F et al. Brescia HIV Cancer Study Group. Incidence of AIDS-defining cancers and virus-related and non-virus-related non-AIDS-defining cancers among HIV-infected patients compared with the general population in a large health district of Northern Italy, 1999-2009. *HIV Med*. 2013 Sep;14(8):481-90. PMID:23560682
38. Patel P, Armon C, Chmiel JS, Brooks JT, Buchacz K, Wood K, Novak RM. Factors associated with cancer incidence and with all-cause mortality after cancer diagnosis among human immunodeficiency virus-infected persons during the combination antiretroviral therapy era. *Open Forum Infect Dis*. 2014 May 27;1(1) PMID:25734086
39. 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 Oct 1;104(7):1505-11. PMID:16104038
40. Vaccher E, Serraino D, Carbone A, De Paoli P. The evolving scenario of non-AIDS-defining cancers: challenges and opportunities of care. *Oncologist*. 2014 Aug;19(8):860-7. PMID:24969164
41. International Agency for research on cancer. Review of human carcinogens: Biological agents. Vol 100B Lyon, France.

42. Riedel DJ, Tang LS, Rositch AF. The role of viral co-infection in HIV-associated non-AIDS-related cancers. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015 Sep;12(3):362-72. PMID:26152660
43. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi . Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009 Apr 1;124(7):1626-36. PMID:19115209
44. Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer.* 2009 May 15;124(10):2375-83. PMID:19189402
45. Steinau M, Unger ER, Hernandez BY, Goodman MT, Copeland G, Hopenhayn C et al. Human papillomavirus prevalence in invasive anal cancers in the United States before vaccine introduction. *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Oct;17(4):397-403. PMID:23609590
46. Carbone A, Gloghini A, Larocca LM, Antinori A, Falini B, Tirelli U et al. Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease derives from post-germinal center B cells. *Blood.* 1999 Apr 1;93(7):2319-26. PMID:10090942
47. Thompson LD, Fisher SI, Chu WS, Nelson A, Abbondanzo SL. HIV-associated Hodgkin lymphoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 45 cases. *Am J Clin Pathol.* 2004 May;121(5):727-38. PMID:15151213
48. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajcic N. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis.* 2002 Mar 15;34(6):831-7. PMID:11833007

49. Backus LI, Boothroyd D, Deyton LR. HIV, hepatitis C and HIV/hepatitis C virus co-infection in vulnerable populations AIDS. 2005 Oct;19. PMID:16251809
50. Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD, Fleming PL. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. J Infect Dis. 2003 Aug 15;188(4):571-7. PMID:12898445
51. Kesselring A, Gras L, Smit C, van Twillert G, Verbon A, de Wolf F et al. Immunodeficiency as a risk factor for non-AIDS-defining malignancies in HIV-1-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2011 Jun 15;52(12):1458-65. PMID:21628488
52. Reekie J, Kosa C, Engsig F, Monforte Ad, Wiercinska-Drapalo A, Domingo P et al. EuroSIDA Study Group. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. Cancer. 2010 Nov 15;116(22):5306-15. PMID:20661911
53. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Klein D et al. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 Dec;20(12):2551-9 PMID:22109347
54. Bruyand M, Thiébaud R, Lawson-Ayayi S, Joly P, Sasco AJ, Mercié P et al. Groupe d'Epidémiologie Clinique du sida en Aquitaine (GECSA). 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 Oct 1;49(7):1109-16. PMID:19705973
55. Dubrow R, Silverberg MJ, Park LS, Crothers K, Justice AC. HIV infection, aging, and immune function: implications for cancer risk and prevention. Curr Opin Oncol. 2012 Sep;24(5):506-16. PMID:22759737

56. Borges AH, Dubrow R, Silverberg MJ. Factors contributing to risk for cancer among HIV-infected individuals, and evidence that earlier combination antiretroviral therapy will alter this risk. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014 Jan;9(1):34-40. PMID:24225382
57. Borges AH, Silverberg MJ, Wentworth D, Grulich AE, Fätkenheuer G, Mitsuyasu R et al. INSIGHT SMART.; ESPRIT.; SILCAAT Study Groups. Predicting risk of cancer during HIV infection: the role of inflammatory and coagulation biomarkers. *AIDS*. 2013 Jun 1;27(9):1433-41. PMID:23945504
58. Wright S, Lu X, Peterlin BM. Human immunodeficiency virus type 1 tat directs transcription through attenuation sites within the mouse c-myc gene. *J Mol Biol*. 1994 Nov 4;243(4):568-73. PMID:7525969
59. Guo HG, Pati S, Sadowska M, Charurat M, Reitz M. Tumorigenesis by human herpesvirus 8 vGPCR is accelerated by human immunodeficiency virus type 1 Tat. *J Virol*. 2004 Sep;78(17):9336-42. PMID:15308728
60. Amini S, Khalili K, Sawaya BE. Effect of HIV-1 Vpr on cell cycle regulators. *DNA Cell Biol*. 2004 Apr;23(4):249-60. Review. PMID:15142382
61. Li CJ, Wang C, Friedman DJ, Pardee AB. Reciprocal modulations between p53 and Tat of human immunodeficiency virus type 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Jun 6;92(12):5461-4. PMID:7777531
62. Harrod R, Nacsa J, Van Lint C, Hansen J, Karpova T, McNally J, Franchini G. Human immunodeficiency virus type-1 Tat/co-activator acetyltransferase interactions inhibit p53Lys-320 acetylation and p53-responsive transcription. *J Biol Chem*. 2003 Apr 4;278(14):12310-8. PMID:12501250

63. Bedi GC, Westra WH, Farzadegan H, Pitha PM, Sidransky D. Microsatellite instability in primary neoplasms from HIV + patients. *Nat Med.* 1995 Jan;1(1):65-8. PMID:7584955
64. Wistuba II, Behrens C, Milchgrub S, Virmani AK, Jagirdar J, Thomas B et al. Comparison of molecular changes in lung cancers in HIV-positive and HIV-indeterminate subjects. *JAMA.* 1998 May 20;279(19):1554-9. PMID:9605900
65. Albini A, Soldi R, Giunciuglio D, Giraudo E, Benelli R, Primo L et al. The angiogenesis induced by HIV-1 tat protein is mediated by the Flk-1/KDR receptor on vascular endothelial cells. *Nat Med.* 1996 Dec;2(12):1371-5. PMID:8946838
66. Corallini A, Sampaolesi R, Possati L, Merlin M, Bagnarelli P, Piola C et al. Inhibition of HIV-1 Tat activity correlates with down-regulation of bcl-2 and results in reduction of angiogenesis and oncogenicity. *Virology.* 2002 Jul 20;299(1):1-7. PMID:12167335
67. Corallini A, Campioni D, Rossi C, Albini A, Possati L, Rusnati M et al. Promotion of tumour metastases and induction of angiogenesis by native HIV-1 Tat protein from BK virus/tat transgenic mice. *AIDS.* 1996 Jun;10(7):701-10. PMID:8805860
68. Vogel J, Cepeda M, Enk A, Ngo L, Jay G. The HIV tat gene is a promoter of epidermal skin tumors. *Int J Oncol.* 1995 Oct;7(4):727-33. PMID:21552895
69. Altavilla G, Caputo A, Lanfredi M, Piola C, Barbanti-Brodano G, Corallini A. Enhancement of chemical hepatocarcinogenesis by the HIV-1 tat gene. *Am J Pathol.* 2000 Oct;157(4):1081-9. PMID:11021811
70. Oliver NT, Chiao EY. Malignancies in women with HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017 Jan;12(1):69-76. PMID:27849632

71. Park LS, Hernández-Ramírez RU, Silverberg MJ, Crothers K, Dubrow R. Prevalence of non-HIV cancer risk factors in persons living with HIV/AIDS: a meta-analysis. *AIDS*. 2016 Jan;30(2):273-91. PMID:26691548
72. Clifford GM, Rickenbach M, Polesel J, Dal Maso L, Steffen I, Ledergerber B et al. Swiss HIV Cohort. Influence of HIV-related immunodeficiency on the risk of hepatocellular carcinoma. *AIDS*. 2008 Oct 18;22(16):2135-41. PMID:18832877
73. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, Rapiti E, Levi F, Jundt G, Fisch T, Bordoni A, De Weck D, Franceschi S; Swiss HIV Cohort. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 16;97(6):425-32. PMID:15770006
74. Franceschi S, Maso LD, Rickenbach M, Polesel J, Hirschel B, Cavassini M et al. Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *Br J Cancer*. 2008 Sep 2;99(5):800-4. doi: 10.1038/sj.bjc.6604520. PMID:18665172
75. Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, Dal Maso L, Battegay M, Bouchardy C et al. Swiss HIV Cohort Study . Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008 Jan 11;22(2):301-6. PMID:18097233
76. 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 Jul 7;370(9581):59-67. PMID:17617273
77. Biggar RJ, Chaturvedi AK, Goedert JJ, Engels EA; HIV/AIDS Cancer Match Study. . AIDS-related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Jun 20;99(12): 962-72. MID:17565153

78. Clifford GM, Franceschi S. Cancer risk in HIV-infected persons: influence of CD4(+) count. *Future Oncol.* 2009 Jun;5(5):669-78. PMID:19519206
79. Clifford GM, Franceschi S, Keiser O, Schöni-Affolter F, Lise M, Dehler S et al. Swiss HIV Cohort Study.. Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: A nested case-control study in the Swiss HIV cohort study. *Int J Cancer.* 2016 Apr 1;138(7):1732-40. PMID:26537763
80. Petoumenos K, van Leuwen MT, Vajdic CM, Woolley I, Chuah J, Templeton DJ et al. Australian HIV Observational Database.Cancer, immunodeficiency and antiretroviral treatment: results from the Australian HIV Observational Database (AHOD). *HIV Med.* 2013 Feb;14(2):77-84, PMID:22934689
81. Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 20;27(6):884-90. PMID:19114688
82. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC et al. Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project and HIV Outpatient Study Investigators. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med.* 2008 May 20;148(10):728-36. PMID:18490686
83. Guiguet M, Boué F, Cadranet J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D; Clinical Epidemiology Group of the FHDH-ANRS CO4 cohort. 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 Dec;10(12):1152-9. PMID:19818686

84. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Solar and ultraviolet radiation. [No authors listed] IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1992; 55:1-316. Review. No abstract available. PMID:1345607
85. Hleyhel M, Bouvier AM, Belot A, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P et al. Cancer Risk Group of the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4). Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort. AIDS. 2014 Sep 10;28(14):2109-18. PMID:25265077
86. Petoumenos K, Hui E, Kumarasamy N, Kerr SJ, Choi JY, Chen YM et al. TREAT Asia HIV Observational Database. Cancers in the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD): a retrospective analysis of risk factors. J Int AIDS Soc. 2010 Dec 10;13:51. PMID:21143940
87. Riedel DJ, Rositch AF, Redfield RR. Patterns of HIV viremia and viral suppression before diagnosis of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected individuals. Infect Agent Cancer. 2015 Nov 3; 10:38. PMID:26535055
88. Crum-Cianflone NF, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV et al. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: authors' reply. AIDS. 2009 Aug 24;23(13):1791-2. PMID:19684484
89. Kowalkowski MA, Day RS, Du XL, Chan W, Chiao EY. Cumulative HIV viremia and non-AIDS-defining malignancies among a sample of HIV-infected male veterans. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 Oct 1;67(2):204-11. PMID:25078536
90. Hessol NA, Pipkin S, Schwarcz S, Cress RD, Bacchetti P, Scheer S. The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS. Am J Epidemiol. 2007 May 15;165(10):1143-53. PMID:17344204

91. Eltom MA, Jemal A, Mbulaiteye SM, Devesa SS, Biggar RJ Trends in Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence in the United States from 1973 through 1998. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Aug 21;94(16):1204-10. PMID:12189223.
92. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis.* 2010 May 15;50(10):1387-96. PMID:20380565
93. Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, Deeks S, Amin J, Gilson R et al. INSIGHT SMART, ESPRIT Study Groups. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS.* 2013 Mar 27;27(6):973-9. PMID:23698063
94. INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* 2015. Jul 20.
95. Jean K, Boily MC, Danel C, Moh R, Badjé A, Desgrées-du-Loû A et al. What Level of Risk Compensation Would Offset the Preventive Effect of Early Antiretroviral Therapy? Simulations From the TEMPRANO Trial. *Am J Epidemiol.* 2016 Oct 24. [Epub ahead of print] PMID:27777220
96. Le T, Wright EJ, Smith DM, He W, Catano G, Okulicz JF et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2013 Jan 17;368(3):218-30. PMID:23323898
97. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Brecht B, Hagos E, Lampiris H, Deeks SG. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency

- virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2003 May 15;187(10):1534-43. PMID:12721933
98. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N et al. EuroSIDA study group. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet.* 2007 Aug 4;370(9585):407-13. PMID:17659333
99. Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, Rodriguez B, Hecht FM, Kitahata M et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis.* 2009 Mar 15;48(6):787-94 PMID:19193107
100. Lange CG, Lederman MM, Medvik K, Asaad R, Wild M, Kalayjian R, Valdez H. Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *AIDS.* 2003 Sep 26;17(14):2015-23. PMID:14502004
101. Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES, Asmuth DM, Gandhi RT, Rodriguez BA, et al. AIDS Clinical Trials Group 384 Team. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384. *Clin Infect Dis.* 2009 Feb 1;48(3):350-61. PMID:19123865
102. Robbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, Li J, Hall HI, Engels EA. Excess cancers among HIV-infected people in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Feb 6;107(4). PMID:25663691
103. Brugnaro P, Morelli E, Cattelan F, Petrucci A, Panese S, Esemé F et al. Non-AIDS defining malignancies among human immunodeficiency virus-positive subjects:

Epidemiology and outcome after two decades of HAART era. *World J Virol.* 2015 Aug 12;4(3):209-18. PMID:26279983

104. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P et al. D:A:D Study Group. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet.* 2014 Jul 19;384(9939):241-8. PMID:25042234
105. Worm SW, Bower M, Reiss P, Bonnet F, Law M, Fätkenheuer G et al. D:A:D Study Group. Worm SW, Bower M, Reiss P, Bonnet F, Law M, Fätkenheuer G et al. D:A:D Study Group. Non-AIDS defining cancers in the D:A:D Study--time trends and predictors of survival: a cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013 Oct 9; 13:471 PMID:24106926
106. Hleyhel M, Hleyhel M, Bouvier AM, Belot A, Tattevin P, Pacanowski J et al. Cancer Risk Group of the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4).. Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort. *AIDS.* 2014 Sep 10;28(14):2109-18. PMID:25265077
107. Silverberg MJ, Lau B, Achenbach CJ, Jing Y, Althoff KN, D'Souza G et al. North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design of the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS.. Cumulative Incidence of Cancer Among Persons with HIV in North America: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2015 Oct 6;163(7):507-18. PMID:26436616
108. Park LS, Tate JP, Sigel K, Rimland D, Crothers K, Gibert C et al. Time trends in cancer incidence in persons living with HIV/AIDS in the antiretroviral therapy era: 1997-2012. *AIDS.* 2016 Jul 17;30(11):1795-806. PMID:27064994

109. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Nov 15;92(22):1823-30. PMID:1107875
110. Lanoy E, Spano JP, Bonnet F, Guiguet M, Boué F, Cadranet J et al. ONCOVIH study group. . The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. *Int J Cancer.* 2011 Jul 15;129(2):467-75. PMID:21207370
111. Franceschi S, Lise M, Clifford GM, Rickenbach M, Levi F, Maspoli M et al. Swiss HIV Cohort Study. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer.* 2010 Jul 27;103(3):416-22. PMID:20588274
112. Van Leeuwen MT, Vajdic CM, Middleton MG, McDonald AM, Law M, Kaldor JM, Grulich AE. Continuing declines in some but not all HIV-associated cancers in Australia after widespread use of antiretroviral therapy. *AIDS.* 2009 Oct 23;23(16):2183-90. PMID:19734774
113. Gotti D, Raffetti E, Albini L, Sighinolfi L, Maggiolo F, Di Filippo E et al. Master Cohort Group. Survival in HIV-infected patients after a cancer diagnosis in the cART Era: results of an italian multicenter study. *PLoS One.* 2014 Apr 23;9(4):e94768 .PMID:24760049
114. Cobucci RN, Lima PH, de Souza PC, Costa VV, Cornetta Mda C, Fernandes JV, Gonçalves AK. Assessing the impact of HAART on the incidence of defining and non-defining AIDS cancers among patients with HIV/AIDS: a systematic review. *J Infect Public Health.* 2015 Jan-Feb;8(1):1-10. PMID:25294086

115. Goedert JJ, Schairer C, McNeel TS, Hessol NA, Rabkin CS, Engels EA. HIV/AIDS Cancer Match Study Risk of breast, ovary, and uterine corpus cancers among 85,268 women with AIDS. *Br J Cancer*. 2006 Sep 4;95(5):642-8 PMID:16868538
116. 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 Nov 13;23(17):2337-45. PMID:19741479
117. Carbone A, Gloghini A, Larocca LM, Antinori A, Falini B, Tirelli U et al. Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease derives from post-germinal center B cells. *Blood*. 1999 Apr 1;93(7):2319-26. PMID:10090942
118. Thompson LD, Fisher SI, Chu WS, Nelson A, Abbondanzo SL. HIV-associated Hodgkin lymphoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 45 cases. *Am J Clin Pathol*. 2004 May;121(5):727-38. PMID: 15151213
119. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus-associated cancers - United States, 2004-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Apr 20; 61:258-61. PMID: 22513527.
120. Silverberg MJ, Lau B, Achenbach CJ, Jing Y, Althoff KN, D'Souza G et al. North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design of the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS. Cumulative Incidence of Cancer Among Persons With HIV in North America: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2015 Oct 6;163(7):507-18. PMID:26436616
121. Shiels MS, Engels EA. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017 Jan;12(1):6-11. PMID:27749369
122. Global Burden of Disease Cancer Collaboration., Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol*. 2015 Jul; 1(4):505-27. PMID:26181261

123. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Jemal A. Cancer in Africa 2012. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Jun;23(6):953-66 PMID:24700176
124. Mutyaba I, Phipps W, Krantz EM, Goldman JD, Namboozee S, Orem J et al. A Population-Level Evaluation of the Effect of Antiretroviral Therapy on Cancer Incidence in Kyadondo County, Uganda, 1999-2008. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015 Aug 1;69(4):481-6. PMID:25844696
125. Dryden-Peterson S, Medhin H, Keabonye-Pusoentsi M, Seage GR 3rd, Suneja G, Kayembe MK et al. Correction: Cancer Incidence following Expansion of HIV Treatment in Botswana. *PLoS One.* 2015 Sep 16;10(9):e0138742 PMID:26376079
126. Chinula L, Moses A, Gopal S. HIV-associated malignancies in sub-Saharan Africa: progress, challenges, and opportunities. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017 Jan;12(1):89-95. PMID:27607593 NO IMPRESO
127. Althoff KN, Buchacz K, Hall HI, Zhang J, Hanna DB, Rebeiro P et al. North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design. U.S. trends in antiretroviral therapy use, HIV RNA plasma viral loads, and CD4 T-lymphocyte cell counts among HIV-infected persons, 2000 to 2008. *Ann Intern Med.* 2012 Sep 4;157(5):325-35. PMID:22944874
128. Godbole SV, Nandy K, Gauniyal M, Nalawade P, Sane S, Koyande S et al. HIV and cancer registry linkage identifies a substantial burden of cancers in persons with HIV in India. *Medicine (Baltimore).* 2016 Sep;95(37) PMID:27631245
129. 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 Apr;43(6):1085-91. PMID:17349785

130. Rodríguez Arrondo F, von Wichmann MÁ, Camino X, Goenaga MÁ, Ibarguren M, Azcune H et al. (Grupo SEINORTE). A case-control study of non-AIDS-defining cancers in a prospective cohort of HIV-infected patients. *Med Clin (Barc)*. 2017 May 18. [Epub ahead of print]. PMID:28528797
131. Shiels MS, Engels EA. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017 Jan;12(1):6-11. PMID:27749369
132. Bower M, Palmieri C, Dhillon T. AIDS-related malignancies: changing epidemiology and the impact of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis*. 2006 Feb;19(1):14-9. PMID:16374212
133. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P et al. FHDH-ANRS CO4. Trends in survival after cancer diagnosis among HIV-infected individuals between 1992 and 2009. Results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Int J Cancer*. 2015 Nov 15;137(10):2443-53. PMID:25976897
134. Chen M, Jen I, Chen YH, Lin MW, Bhatia K, Sharp GB et al. Cancer incidence in a Nationwide HIV/AIDS patient cohort in Taiwan in 1998-2009. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Apr 1;65(4):463-72.
135. Brickman C, Palefsky JM. Human papillomavirus in the HIV-infected host: epidemiology and pathogenesis in the antiretroviral era. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015 Mar;12(1):6-15. PMID: 25644977
136. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranel J, Poizot-Martin I, Rabaud C et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active

- antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol*. 2003 Sep 15;21(18):3447-53. PMID:12972519
137. Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, Duvivier C, Bonmarchand M, Abramowitz L et al. FHDH-ANRS CO 4. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008 Jun 19;22(10):1203-11. PMID:18525266
138. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Dec;52(5):611-22. PMID: 19770804
139. Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, Lise M, Piselli P, Falcini F et al. Cancer and AIDS Registries Linkage (CARL) Study. Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *Br J Cancer*. 2009 Mar 10;100(5):840-7. PMID: 19223894
140. Stier EA, Sebring MC, Mendez AE, Ba FS, Trimble DD, Chiao EY. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Sep;213(3):278-309. PMID:25797230
141. Grulich AE, Poynten IM, Machalek DA, Jin F, Templeton DJ, Hillman RJ. The epidemiology of anal cancer. *Sex Health*. 2012 Dec;9(6):504-8. PMID: 22958581
142. Viens LJ, Henley SJ, Watson M, Markowitz LE, Thomas CC, Thompson TD et al. Human Papillomavirus-Associated Cancers - United States, 2008-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Jul 8;65(26):661-6. PMID: 27387669.

143. Kan M, Wong PH, Press N, Wiseman SM. Colorectal and anal cancer in HIV/AIDS patients: a comprehensive review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014 Apr;14(4):395-405. PMID: 24506785
144. Dika IE, Harding JJ, Abou-Alfa GK. Hepatocellular carcinoma in patients with HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017 Jan;12(1):20-25. PMID: 27755152.
145. Westbrook ML, Garg S, Chapman S, Cu-Uvin S, Tashima KT, Taylor LE. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected women: two case reports. *JAMA Intern Med.* 2013 Jan 4;96(1):21-4. PMID: 23638454.
146. Sigel C, Cavalcanti MS, Daniel T, Vakiani E, Shia J, Sigel K. Clinicopathologic Features of Colorectal Carcinoma in HIV-Positive Patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Jul;25(7):1098-104. PMID: 27197294.
147. Sulkowski M. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients comes of age: The convergence of epidemiology and treatment effectiveness. *J Hepatol.* 2009 Apr;50(4):655-8. PMID: 19243854.
148. Bruyand M, Dabis F, Vandenhende MA, Lazaro E, Neau D, Leleux O et al. HIV-induced immune deficiency is associated with a higher risk of hepatocarcinoma, ANRS CO3 Aquitaine Cohort, France, 1998-2008. *J Hepatol.* 2011 Nov;55(5):1058-62. PMID: 21354449.
149. Pérez Cachafeiro S, Del Amo J, Iribarren JA, Salavert Lleti M, Gutiérrez F, Moreno A et al. Cohorts of the Spanish AIDS Research Network (CoRIS and CoRIS-

- MD).Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006. Clin Infect Dis. 2009 May 15;48(10):1467-70. doi: 10.1086/598333.
150. Pinzone MR, Fiorica F, Di Rosa M, Malaguarnera G, Malaguarnera L, Cacopardo B et al. Non-AIDS-defining cancers among HIV-infected people. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012 Oct;16(10):1377-88. PMID: 23104654.
151. Wang CC, Palefsky JM. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer in the HIV-infected population. Oral Dis. 2016 Apr;22 Suppl 1:98-106. PMID: 27109278
152. Winstone TA, Man SFP, Hull M, Montaner JS, Sin DD. Epidemic of lung cancer in patients with HIV infection. Chest. 2013 Feb 1;143(2):305-314. PMID: 23381313
153. Moltó J, Moran T, Sirera G, Clotet B. Lung cancer in HIV-infected patients in the combination antiretroviral treatment era. Transl Lung Cancer Res. 2015 Dec;4(6):678-88. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.08.10. PMID: 26798577.
154. Clifford GM, Lise M, Franceschi S, Egger M, Bouchardy C, Korol D et al. Swiss HIV Cohort Study.Lung cancer in the Swiss HIV Cohort Study: role of smoking, immunodeficiency and pulmonary infection. Br J Cancer. 2012 Jan 31;106(3):447-52. PMID: 22240797
155. Hessol NA, Martínez-Maza O, Levine AM, Morris A, Margolick JB, Cohen MH et al. Lung cancer incidence and survival among HIV-infected and uninfected women and men. AIDS. 2015 Jun 19;29(10):1183-93. PMID: 25888645.

156. Marcus JL1, Leyden WA, Chao CR, Horberg MA, Klein DB, Quesenberry CP Jr et al. Immunodeficiency, AIDS-related pneumonia, and risk of lung cancer among HIV-infected individuals. *AIDS*. 2017 Apr 24;31(7):989-993. PMID:28252529
157. Engels EA. Inflammation in the development of lung cancer: epidemiological evidence. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008 Apr;8(4):605-15. doi: 10.1586/14737140.8.4.605. PMID: 18402527.
158. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. PMID: 25220842.
159. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2017. Disponible en <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017?start=1>
160. Goedert JJ, Schairer C, McNeel TS, Hessol NA, Rabkin CS, Engels EA; HIV/AIDS Cancer Match Study. Risk of breast, ovary, and uterine corpus cancers among 85,268 women with AIDS. *Br J Cancer*. 2006 Sep 4;95(5):642-8. Epub 2006 Jul 25. PMID: 16868538.
161. Weinstein ZM, Battaglia TA, Baranoski AS. Factors Associated with Adherence to Routine Screening Mammography in HIV-Infected Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016 May;25(5):473-9. PMID: 27168388.

162. Biggar RJ, Kirby KA, Atkinson J, McNeel TS, Engels E; AIDS Cancer Match Study Group. Cancer risk in elderly persons with HIV/AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Jul 1;36(3):861-8 .PMID: 15213571



