

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

TRABAJO DE TITULACIÓN

Incidencia de Linfoma no Hodgkin en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y su tiempo de evolución en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo (IESS), en el período de enero del 2003 a diciembre del 2013.

MICHAEL SANTILLÁN C.

Correo: dr.shaq-32@hotmail.com

Celular: 0981127946

RESUMEN

Introducción: desde la pandemia del VIH se han descrito muchas complicaciones entre las cuales tenemos enfermedades oportunistas la gran mayoría de origen infecciosa y neoplasias. Entre las neoplasias más comunes en pacientes seropositivos encontramos al linfoma no Hodgkin (LNH), al sarcoma de Kaposi (SK) y al cáncer de cérvix(CC), estas patologías también son denominadas como neoplasias definitorias de sida(NDS). El cáncer es la tercera causa de muerte en los pacientes con VIH y el LNH es la patología de mayor frecuencia. **Métodos:** se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, en los pacientes con VIH que desarrollan LNH y su tiempo de evolución en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo (IESS), en el período de enero del 2003 a diciembre del 2013.**Resultados:**De los 1580 pacientes diagnosticado con VIH, 42 (100%) presentaron una neoplasia maligna, de estos 42 pacientes 12 (28,57%) tuvieron diagnóstico de LNH, 11(26,19%) desarrollaron SK, 4(9,52%) presentaron CC. El tiempo de evolución de los pacientes con VIH que desarrollaron LNH es de 1.91 años, el 100% de ellos se encuentran en etapa SIDA y además hay un predominio del 75%(8) en pacientes masculinos sobre el 25%(4) femenino. **Conclusión:** el LNH es la neoplasia con más frecuencia que se presenta en pacientes seropositivos y hay que aumentar la vigilancia epidemiológica de estas patologías.

Palabras claves: VIH, neoplasia, linfoma no Hodgkin

ABSTRACT

Introduction:from the HIV have been described many complications among which are the most opportunistic diseases of infectious origin and neoplasms. Among the most common malignancies in HIV-positive patients to find non-Hodgkin lymphoma (NHL), Kaposi's sarcoma (KS) and cervical cancer(CC), these diseases are also known as AIDS-defining malignancies (NDS). Cancer is the third leading cause of death in patients with HIV and NHL is the most frequent pathology. **Methods:**An observational, retrospective, descriptive study was conducted in patients with HIV who develop NHL and its evolution over time Teodoro Maldonado Carbo Hospital

(IESS), in the period January 2003 to December 2013. **Results:** Of 1580 patients diagnosed with HIV, 42 (100 %) had a malignancy, 12 of these 42 patients (28.57%) were diagnosed with NHL, 11 (26.19%) developed KS, 4 (9.52%) CC presented. The time evolution of HIV patients who developed NHL is 1.91 years, 100 % of them are in stage SIDA and there is a prevalence of 75% (8) in male patients over 25% (4) female. **Conclusion:** The NHL is the most common malignancy that occurs in HIV patients and should increase surveillance of these diseases.

MeSH terms: HIV, neoplasms, non-Hodgkin lymphomas

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un *Lentivirus* de la familia *Retroviridae* del cual se han identificado dos cepas: el VIH-1 y el VIH-2; es un virus RNA cuya característica esencial es la transcripción inversa de su RNA genómico a DNA gracias a la actividad de la enzima transcriptasa inversa. El VIH se caracteriza por una profunda inmunodeficiencia, que se deriva sobre todo de un déficit progresivo, cuantitativo y cualitativo, de la subpoblación de linfocitos T, conocida como células T colaboradoras o inductoras. Estas células se definen fenotípicamente por tener en su superficie la molécula CD4. Cuando el número de linfocitos T CD4+ desciende por debajo de cierto nivel, la infección por VIH condiciona defectos en la inmunidad celular con la subsiguiente alteración en los sistemas de vigilancia y supresión de atipia celular resultante de múltiples factores y entre los cuales la infección por virus con potencial oncogénico han demostrado ser una importante causa, el paciente está muy expuesto a sufrir una serie de enfermedades oportunistas, sobre todo las infecciones y neoplasias.¹

Aunque el VIH no es un virus que causa cáncer, las personas infectadas por el VIH tienen un riesgo más elevado para el desarrollo de varias neoplasias en comparación con la población general⁶⁻¹⁷. Este aumento se debe en gran parte a las elevaciones importantes de riesgo de 3 tumores malignos, el sarcoma de Kaposi (SK), el linfoma no Hodgkin (LNH), y en menor proporción cáncer de

cérvix(CC) que se considera a sí mismos suficiente para indicar la progresión a la etapa avanzada de la infección por el VIH, es decir, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), con lo cual se los consideran neoplasias definitorias de SIDA(NDS) son causadas por la pérdida de control inmunológico de la infección latente con virus potencialmente oncogénicos (virus del herpes humano 8 para SK , el virus de Epstein Barr (VEB) para LNH y HPV para CC). Además se ha registrado la aparición de otros cánceres relacionadas con virus como el carcinoma hepatocelular en relación con el Virus de Hepatitis B y C (VHB; VHC), cáncer de ano/ pene /vulva/cavidad oral con el HPV y Enfermedad de Hodgkin con (VEB). Por otro lado en personas infectadas con hábitos de tabaco y alcohol contribuyen al desarrollo de otros tipos de cáncer, especialmente de pulmón y cáncer de hígado⁸⁻¹⁷.

El VIH y el cáncer es un importante problema de salud pública y tenemos que mejorar la vigilancia epidemiológica en nuestro país para entender el pronóstico y la mejora de los resultados en este grupo de tumores malignos ⁵, en el Ecuador al momento no se encuentra datos estadísticos ni epidemiológicos de la relación entre dichas patologías. Es importante determinar que neoplasias deben de sospecharse tempranamente o buscarse activamente en los pacientes que están infectados con VIH para evitar complicaciones que afecten la expectativa de vida de este grupo.

El linfoma no Hodgkin (LNH) es una de las neoplasias más frecuentes observadas en pacientes con infección por VIH, se ha estimado que la incidencia de LNH en pacientes con infección por VIH es sobre 100 veces la encontrada en la población general, En los pacientes con infección por VIH, el linfoma difuso de células grandes estirpe B (LDCGB) y linfoma de Burkitt (LB) son las formas más comunes de LNH. En Chile, según datos de la Comisión Nacional del SIDA (CONASIDA), en mayo del 2004, la incidencia acumulada era de 26 casos en 3.218 pacientes y la prevalencia de 0,8%⁷.

En este estudio se considera demostrar que el linfoma no Hodgkin es la neoplasia maligna más frecuente en los pacientes con infección con VIH en el hospital

Teodoro Maldonado Carbo (IESS) en el período de enero de 2003 a diciembre del 2013. Como sospecha hipotética se piensa que el linfoma no Hodgkin es la neoplasia maligna más común en pacientes infectados con VIH.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio:

Observacional, retrospectivo, descriptivo.

Criterios de inclusión

- Paciente en edades comprendidas entre 18 y 65 años.
- Diagnóstico de infección por VIH confirmado mediante ELISA y Western blot.
- Atención regular en la consulta del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.
- Pacientes sin antecedentes de enfermedad neoplásica previos al diagnóstico de infección por VIH.
- Pacientes que tienen biopsia confirmatoria de cáncer.

Criterios de exclusión

- Pacientes que han perdido el derecho a la atención.
- Pacientes con neoplasias benignas como: miomas uterinos y lipomas.
- Pacientes con neoplasias intraepitelial cervical (NIC).

En el período comprendido del 1 de Enero del 2003 al 31 de diciembre del 2013, la recolección de datos se basó en la revisión de 1580 historias clínicas de aquellos pacientes diagnosticados con VIH y en seguimiento en el hospital. Se recogieron características epidemiológicas de la población como edad, sexo, recuento de CD4, carga viral, coinfecciones, tiempo de evolución de la enfermedad y datos relacionados con la neoplasia (fecha de diagnóstico, tipo de tumor y tratamiento oncológico). El análisis estadístico se realizó con el programa Microsoft office Excel 2011, se organizó una tabla en donde se obtuvieron los datos donde se hizo el estudio de ellos por medio de porcentajes.

RESULTADOS

De los 1580 pacientes diagnosticados con VIH, 42 (100%) presentaron una neoplasia maligna, de estos 42 pacientes 12 (28,57%) tuvieron diagnóstico histopatológico de linfoma no Hodgkin, 11(26,19%) desarrollaron sarcoma de Kaposi, 4(9,52%) presentaron cáncer de cérvix, 3(7,14%) mostraron cáncer de pene, 2 (4,76%) cáncer de mama y linfoma Hodgkin y 1(2,38%) presentaron cáncer de colon, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, hepatocarcinoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer maligno de riñón (Gráfico1). Con respecto a la carga viral de los 12 pacientes que desarrollaron LNH el 58.33%(7) presentaron en su última carga viral un valor indetectable, el paciente número 1 presentó un valor de 177 (8,33%), el paciente número 8 mostró un valor de 59.000 (8,33%), el paciente número 9 obtuvo un valor de 76.300 (8,33%). Dos pacientes (16,66%) no contaban con registros de carga viral a lo largo de su evolución. El 83,33 % (10) de los pacientes recibieron ciclos de quimioterapia, el 33.33 % (4) mostraban coinfecciones con citomegalovirus y el 16.66% (2) de los pacientes se infectaron con tuberculosis (Tabla1).

Gráfico 1

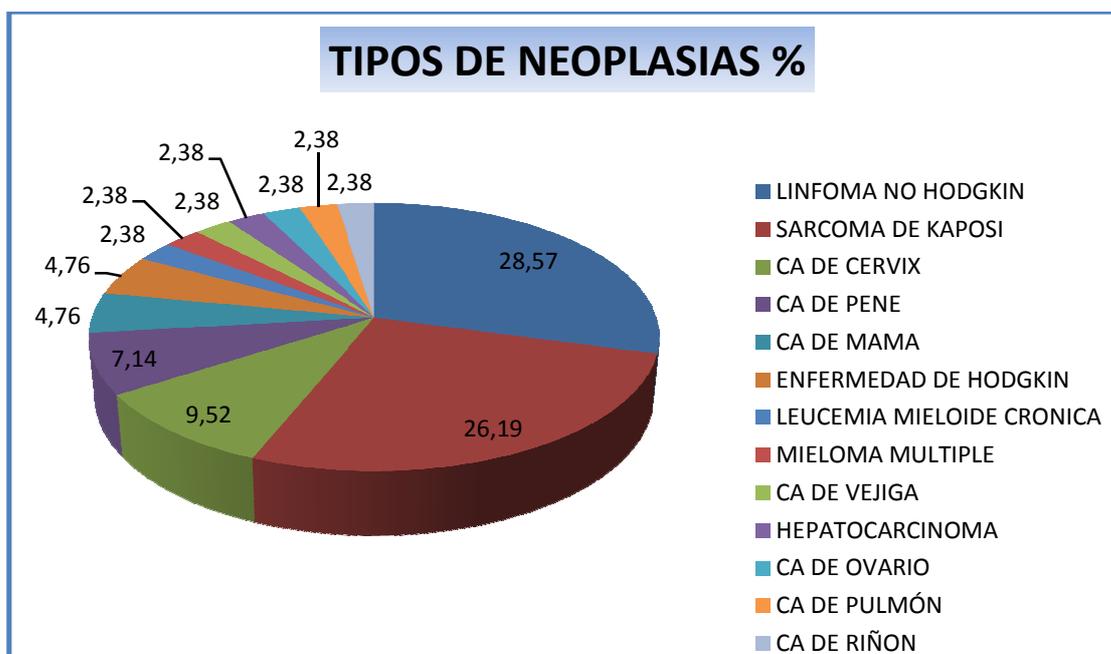


Tabla 1

PACIENTES NO	TIEMPO EN MESES DE DX DE VIH Y LINFOMA	CD4	CARGA VIRAL	TX ONCOLÓGICO	COINFECCIONES
1	84	286	177	5TO CICLO DE QUIMIOTERAPIA	
2	36	534	INDETECTABLE	-	TUBERCULOSIS
3	9,5	481	INDETECTABLE	1 CICLO DE QUIMIOTERAPIA	-
4	7,75	323	INDETECTABLE	8 VO CICLO DE QUIMIOTERAPIA	-
5	6,75	71	-	-	TUBERCULOSIS
6	10,75	329	INDETECTABLE	3ER CICLO DE QUIMIOTERAPIA	CITOMEGALOVIRUS
7	5,5	60	-	6TO CICLO DE QUIMIOTERAPIA	CITOMEGALOVIRUS
8	12,75	166	59.000	1 CICLO DE QUIMIOTERAPIA	CITOMEGALOVIRUS
9	6,1	90	76.300	6TO CICLO DE QUIMIOTERAPIA	CITOMEGALOVIRUS
10	36	197	INDETECTABLE	2DO CICLO DE QUIMIOTERAPIA	-
11	60	229	INDETECTABLE	6TO CICLO DE QUIMIOTERAPIA	-
12	72	473	INDETECTABLE	8VO CICLO DE QUIMIOTERAPIA	-

Tx: tratamiento, Dx: diagnóstico

Se procedió a calcular el tiempo de evolución desde la seropositividad hasta el diagnóstico de la neoplasia en meses. En donde tenemos que el paciente 1 evolucionó en 84 meses, 2 en 36 meses, 3 en 9,5 meses, 4 en 7,75 meses, 5 en 6,75 meses, 6 en 10,75 meses, 7 en 5,5 meses, 8 en 12,75 meses, 9 en 6,1 meses, 10 en 36 meses, en 60 meses y el 12 en 72 meses. Se procedió a sacar el promedio del tiempo de evolución en años el cual nos dio un resultado de 1,91 años (Gráfico 2).

De los 12 pacientes con linfoma no Hodgkin se procedió a diferenciar por sexo y se obtuvo los resultados que 8 (75%) son pacientes de sexo masculino y 4(25%) son de sexo femenino (Gráfico 3).

Gráfico 2

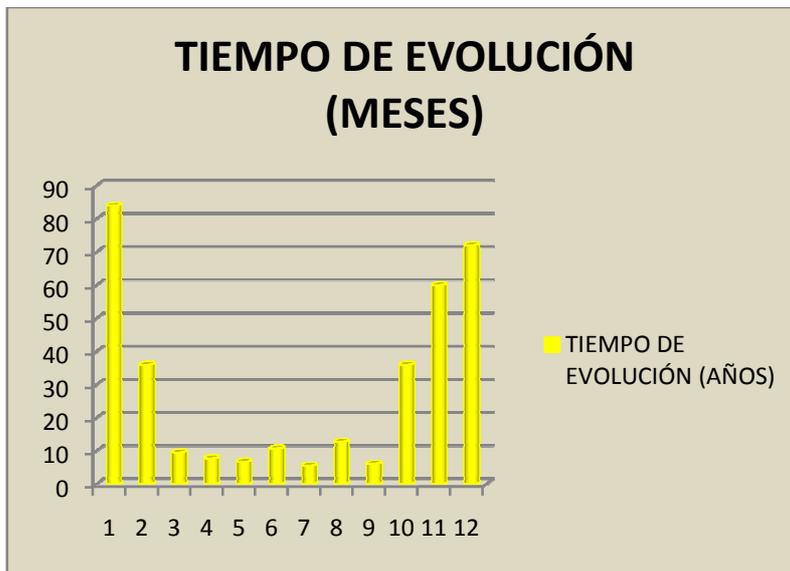
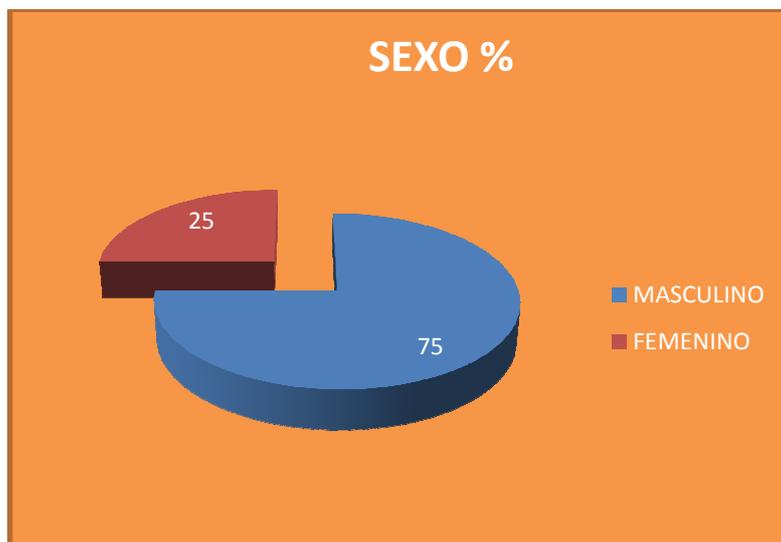
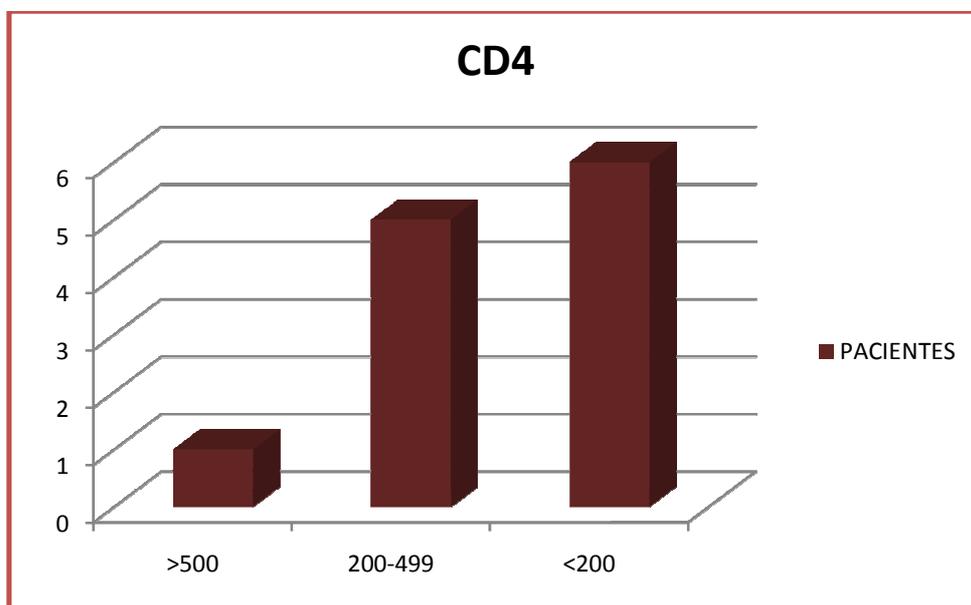


Gráfico 3



En este gráfico muestra la distribución de los pacientes según promedio del número de CD4/mm³. Se obtuvo que el 8,3% (1) tienen el conteo de CD4 mayor a 500, el 41,7% (5) presentó un contaje entre 200-499, y el 50% de los pacientes con LNH se encuentran con un contaje < a 200 CD4 (Gráfico 4).

Gráfico 4.



CD4	PACIENTES	PORCENTAJE %
<500	1	8,3
200-499	5	41,7
<200	6	50

DISCUSIÓN

En este estudio primero analizamos la aparición de neoplasias en pacientes infectados con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), entre las cuales las patologías más frecuentes se encuentra el linfoma no Hodgkin con el 28,57%(12), el sarcoma de Kaposi con un 26,19%(11) y el cáncer de cérvix con un 9,52 %(4), un estudio similar que se realizó en el Hospital Universitario de A. Coruña en España en el año de 1993 - 2010 con 129 casos en donde consiguieron como resultado que las tres patologías relacionadas con VIH fueron elLNH con 30,20% (39), seguido por el SK con 15,50% (20) y cáncer de pulmón con 15,50% (20)³.A pesar de las limitaciones inmersas en hacer un estudio de carácter retrospectivo

se pudo comparar que en ambos estudios hay una predominancia del LNH sobre las demás patologías neoplásicas, en la literatura internacional se evidencia que el mayor porcentaje de pacientes con VIH que desarrollan LNH son hombres, en este estudio obtuvimos que el 75% son de sexo masculino.^{3, 5, 7}, analizamos que el tiempo de evolución desde que el paciente es seropositivo hasta la aparición del linfoma es de 1,91 años comparando con el estudio de la población chilena en cual dio como resultado 2,5 años⁷. El 100% de los casos diagnosticados con LNH se encuentran en etapa SIDA, ya que no solo se diagnostica SIDA con el conteo de CD4 y carga viral, sino que independientemente del resultado de estos dos exámenes. Si todo paciente con VIH que presenta enfermedades oportunistas como por ejemplo tuberculosis, toxoplasmosis cerebral, neumonía por *Pneumocitiscarinei*, infección por citomegalovirus o presenta desarrollo de cualquier neoplasia, se encuentra en etapa SIDA¹.

El descenso de la incidencia de LNH descrito en los últimos años en individuos seropositivos de países como EEUU, es debido que en este país hay un inicio más temprano de la terapia antirretroviral y un mejor acceso a exámenes de serología viral y a tratamiento²⁴. Esta situación es menos favorable en nuestro país, en el cual no hay una suficiente cobertura para el diagnóstico temprano de VIH.

Debido al escaso número de pacientes en este estudio y múltiples esquemas terapéuticos utilizados, es impropio pretender valorar la efectividad de la terapia antirretroviral y quimioterapéutica en la supervivencia de los casos estudiados. No se pudo diferenciar que tipo de LNH ya que el informe anatomopatológico no lo reportaba.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En la presente investigación se obtuvo como resultado que 7 de cada 1000 pacientes diagnosticados con VIH desarrollan LNH. Luego de comparar nuestros resultados con estudios de otros países verificamos que hay muchas similitudes en cuanto al tipo de neoplasia, género y tiempo de evolución. Este estudio se realizó con la finalidad de tener características generales de todas las neoplasias

relacionadas con VIH, ya que al momento en el Ecuador no existen datos epidemiológicos de la relación de dichas patologías. Con lo cual es un importante problema de salud pública que debemos de mejorar la vigilancia y el diagnóstico temprano de VIH.

Obtuvimos que el LNH es la patología más frecuente en pacientes seropositivos, se recomienda citar en períodos cortos para evaluar la evolución y que no lleguen a estadio SIDA. Esto se lo lograría utilizando carga viral, conteo de CD4 y tamizajes virológicos ya que el linfoma tiene una relación con el virus de Epstein Barr (VEB). Se recomienda realizar campañas de diagnóstico de VIH en zonas rurales para comenzar con el tratamiento antirretroviral de manera temprana. Con este estudio se puede dar la pauta para mejorar la investigación en cuanto a pronóstico, morbilidad, tratamiento antirretroviral y oncológico en pacientes con relación de dichas patologías. Por último sugiere la necesidad de educar a la población en riesgo y mejorar el acceso a estos exámenes, para un diagnóstico más precoz de la infección viral.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Medicina interna de Harrison Ed 18. Página 728.
- 2.- Linfoma relacionado a infección por virus de la inmunodeficiencia humana en un hospital público de Santiago, Chile, M. Cabrera, G. Silva, A. Soto, Rev. Med Chile 2012; 140: 243-250.
- 3.- Neoplasias en pacientes con infección por VIH. Estudio descriptivo de 129 casos en el período 1993-2010, Héctor Meijide, Álvaro Mena, Berta Pernas, Ángeles Castro, Soledad López Hospital, red Chilena Infecto 2013; 30 (2): 156-161.
- 4.- Neoplasias malignas en pacientes con VIH / SIDA que asisten a un paciente ambulatorio clínica en Vitória , estado de Espírito Santo , Brasil, Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto, María da Conceição Milanez, Jonathan Eric Goluband Angelica

Espinosa Barbosa Miranda Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 45(6):687-690, Nov-Dec, 2012.

5.- Virus de Inmunodeficiencia Humana - Los linfomas asociados: Un dominio Olvidadas Nagesh Tatero Sirsath, Lakshmaiah Kuntejowdahalli Channaviriappa, Lokesh Kadabur Nagendrappa, Lokanatha Dasappa, Vishwanath Sathyanarayanan y Govind Babu Kanaka Setty N Am J Med Sci. 2013 July; 5(7): 438–439.

6.- The Cancer-Associated Virus Landscape in HIV Patients with Oral Hairy Leukoplakia, Kaposi's Sarcoma, and Non-Hodgkin Lymphoma /Peter D. Burbelo, 1 ,* Joseph A. Kovacs, 2 Jason Wagner, 1 Ahmad Bayat, 1 Craig S. Rhodes, 3Yvonne De Souza, 4 John S. Greenspan, 4 and Michael J. Iadarola 1/ Published online 2012 August 8.

7.- Linfomas asociados a infección por VIH en pacientes del Hospital Clínico San Borja Arriarán / Fundación Arriarán 2001-2008/ Álvaro Pizarro, Hernán García, Ana Riquelme, Javiera Carmona y Claudia Cortés/Rev Chilena Infectol 2013; 30 (1): 23-30.

8.- 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/Mathias Bruyand, Rodolphe Thiébaud, Sylvie Lawson-Ayayi, Pierre Joly, Annie-Jeanne Sasco, Patrick Mercié, Jean Luc Pellegrin, Didier Neau, François Dabis, Philippe Morlat, Geneviève Chêne, Fabrice Bonnet/Clin Infect Dis. Author manuscript;Published in final edited form as: Clin Infect Dis. 2009 October; 49(7): 1109–1116. doi: 10.1086/605594 PMID: PMC2946366

9.- Cancer risk in HIV-infected individuals on HAART is largely attributed to oncogenic infections and state of immunocompetence/ M Vogel,1 O Friedrich,1 G Lüchters,2 B Holleczeck,3 JC Wasmuth,1 E Anadol,1 C Schwarze-Zander,1 J Nattermann,1 J Oldenburg,4 T Sauerbruch,1 JK Rockstroh,1 and U Spenglercorresponding author1/ Published online 2011 March 28.

10.- Linfomas asociados a infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana: Experiencia de un centro hospitalario de la V región, Chile/Christine Rojas, Carlos Merino, y colaboradores/ Rev.Med Chile 2011; 139: 27-35.

11.- Linfomas plasmoblásticos del tracto gastrointestinal en pacientes con sida/Alejandro Avilés-Salas^{1,5}, Roberto Herrera-Goepfert¹, Diana Aguilar-León², Myrna Candelaria-Hernández³, Erasmo Martínez-Cordero⁴, Marcelo Corti⁶/ Medicina (B. Aires) vol.71 no.6 Ciudad Autónoma de Buenos Aires nov./dic. 2011.

12.- Tumores en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: estudio de 139 casos, Germán Ramírez-Olivencia, María Eulalia Valencia-Ortega, Medicina Clínica, Volume 133, Issue 19, 21 November 2009, Pages 750-751.

13.- Breast cancer characteristics and HIV among 1,092 women in Soweto, South Africa/Herbert Cubasch, Maureen Joffe, Rachel Hanisch, Joachim Schuz, Alfred I. Neugut, Alan Karstaedt, Nadine Broeze, Eunice van den Berg, Valerie McCormack, and Judith S. Jacobson/Published online 2013 June 26.

14.- Cervical cancer risk factors among HIV-infected Nigerian women/Uzoma Ononogbu,¹ Maryam Almuftaba,² Fatima Modibbo,³ Ishak Lawal,⁴ Richard Offiong,⁴Olayinka Olaniyan,³ Patrick Dakum,² Donna Spiegelman,^{1,5} William Blattner,⁶ and Clement Adebamowo/ Published online 2013 June 14.

15.- Cancer Burden in the HIV-Infected Population in the/United States/ Meredith S. Shiels, Ruth M. Pfeiffer, Mitchell H. Gail, H. Irene Hall, Jianmin Li, Anil K. Chaturvedi, Kishor Bhatia, Thomas S. Uldrick,/Robert Yarchoan, James J. Goedert, Eric A. Engels/Manuscript received August 30, 2010; revised February 16, 2011; accepted February 17, 2011.

16.- Anal cancer precursor lesions in HIV-positive and HIV-negative patients seen at a tertiary health institution in Brazil, Ivan Tramujas da Costa e Silval, José de Ribamar Araújo I, Rosilene Viana de Andrada II, Celso Rômulo Barbosa Cabral III, Felicidade Santos Gimenez IV, Adriana Gonçalves Daumas Pinheiro Guimarães V,

Ticiane Costa Martins^{VI}, Lucília Rocha Lopes^{VI}, Luiz Carlos de Lima Ferreira^{VII}/
Acta Cirúrgica Brasileira - Vol. 26 (1) 2011.

17.- Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *International Journal of Cancer*.2008;123(1):187–194.

18.-Chun HM, Roediger MP, Hullsiek KH, et al. Hepatitis B virus coinfection negatively impacts HIV outcomes in HIV seroconverters. *Journal of Infectious Diseases*. 2012;205(2):185–193.

19.-HIV infection, aging, and immune function: implications for cancer risk and prevention Robert Dubrow , a Michael J. Silverberg , b Lesley S. Park , a Kristina Crothers , c and Amy C. Justice d, e, *Curr Opin Oncol*. Sep 2012; 24 (5) : 506–516.

20.-Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Spectrum of cancer risk late after AIDS onset in the United States. *Arch Intern Med*. 2010; 170 :1337–1345. This study updated the HIV/AIDS Cancer Match Study, a large cohort of persons living with AIDS in the United States, to study cancer risk in the period 3–10 years after AIDS onset compared with the general population. SIRs remained highly elevated for Kaposi sarcoma and non-Hodgkin lymphoma and were elevated for a number of NADC, most of viral cause.

21.-Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer*.2011; 117 :1089–1096. This study used competing risk methods to measure cumulative cancer incidence during the first 5 years after AIDS onset according to calendar year of AIDS onset (1980–2006) in the HIV/AIDS Cancer Match Study. Cumulative incidence of ADC declined sharply, whereas cumulative incidence of NADC increased, especially for anal cancer, Hodgkin lymphoma, and liver cancer.

22.- Prosperi MC, Cozzi-Lepri A, Castagna A, et al. Incidence of malignancies in HIV-infected patients and prognostic role of current CD4 cell count: evidence from

a large Italian cohort study. *Clin Infect Dis.* 2010; 50 :1316–1321. In an Italian cohort, lower current CD4 count was found to be associated with increased risk for ADC (grouped) and for NADC (grouped). The association was stronger for ADC (grouped).

23.- Chao C 1 , Leyden WA , Xu L , Horberg MA , Klein D , Towner WJ , Quesenberry CP Jr , Abrams DI , Silverberg MJ . Exposure to antiretroviral therapy and risk of cancer in HIV-infected persons. *AIDS.* 2012 Nov 13;26(17):2223-31.

24.-Bower M, Fisher M, Hill T, Reeves I, Walsh J, Orkin C, et al. for the UK CHIC Steering Committee. CD4 counts and the risk of systemic non-Hodgkin's lymphoma in individuals with HIV in the UK. *Haematologica* 2009; 94: 875-80.

25.-Vishnu P, Abouafia D M. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Adv Hematol.* 2012: 485943. doi: 10.1155/2012/485943. Epub 2012 Feb 6.