

総 説

HIV 感染症と悪性腫瘍

HIV-related Malignant Diseases

味 澤 篤

Atsushi AJISAWA

都立駒込病院感染症科

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

Human immunodeficiency virus (HIV) 感染者は、非 HIV 感染者に比較して悪性腫瘍に罹患しやすい。厚生労働省で定められている acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 指標疾患においてもカポジ肉腫 (KS), 非ホジキン悪性リンパ腫 (NHL), 浸潤性子宮頸がんなど AIDS 関連悪性腫瘍が含まれている。さらに HIV 感染者では非 AIDS 関連悪性腫瘍とされるホジキンリンパ腫, 肛門がん, 多発性骨髄腫, 白血病, 肺がん, 口腔内がんなども多く見られる¹⁻⁵⁾。

一方, 抗 HIV 療法の進歩により HIV 感染者の予後は明らかに改善し, AIDS 関連悪性腫瘍である KS, NHL も頻度は低下した^{6,7)}。しかし日和見感染症も同様に減少した現在 HIV 感染者の死因として非 AIDS 関連悪性腫瘍が重要性を増している^{8,9)}。しかしこれら非 AIDS 関連悪性腫瘍は, AIDS 関連悪性腫瘍と異なり免疫不全の程度との関係はいまだ確立していない。また一般的に良く見られる悪性腫瘍 (乳がん, 前立腺がんおよび大腸がん) が HIV 感染者に必ずしも多くみられるわけではない。ここでは HIV 感染症と AIDS 関連あるいは非 AIDS 関連の悪性腫瘍に関して概説を行う。

HIV 感染者における悪性腫瘍の頻度

性別, 年齢, 罹病期間などで標準化したがん罹患率 (SIR) をみると, KS 192, NHL 76.4 および浸潤性子宮頸がん 8.0 と HIV 感染者では高い。また非 AIDS 関連悪性腫瘍でも肛門がん, ホジキンリンパ腫, 肝臓がん, 口唇, 口腔内および咽頭のがん, 肺がん, 非メラノーマ性皮膚がんの SIR は有意に増加している¹⁰⁾。

ニューヨーク州の 1981 年から 1994 年に AIDS と診断された年齢 15-69 歳の患者を同州の一般患者と比較した報告 (表 1) では, 非 AIDS 関連悪性腫瘍の中でホジキンリンパ腫の SIR が男性 8.0, 女性 6.4, 大腸・肛門がんでは SIR が

男性 3.3, 女性 3.0, 肺がんでは男性 3.3, 女性 7.5 であった。さらに AIDS 発症前後から男性において大腸・肛門がん, 肺がんおよび皮膚がんの SIR が増加した (表 2)。HIV 感染者ではすべての悪性腫瘍のリスクが増加するわけではないが, 性別と免疫不全の程度により変わってくる⁴⁾。

CD4 陽性リンパ球数と悪性腫瘍

CD4 陽性リンパ球数と悪性腫瘍の関係について検討した報告⁵⁾によると CD4 が 100 低下するごとに KS の相対危険度は 1.36 倍に増加し, NHL は 1.48 倍増加した。NHL では immunoblastic lymphoma と脳原発悪性リンパ腫では CD4 が 100 低下するごとにそれぞれ相対危険度が 1.64, 2.29 と増加した。他の悪性腫瘍は CD4 の低下と関連はなかった。KS と NHL の危険性は AIDS 発症時の CD4 が低いほどリスクが高くなるのに対し, 子宮頸がんは CD4 との関連が少なかった (表 3)。

Highly active antiretroviral therapy (HAART) と悪性腫瘍

HAART 治療中では KS の SIR は 25.3 と未治療者の KS の 239 に比べ有意に改善した。NHL は 24.2 と未治療者の NHL の 99.3 に比べ改善傾向が見られたが有意差はなかった (表 4)。一方, ホジキンリンパ腫では SIR が 36.2 と変化がなかった。また HAART の有効性は子宮頸がんや他の非 AIDS 関連の悪性腫瘍ではみられなかった¹⁰⁾。

HIV/AIDS の死因と悪性腫瘍

AIDS における死因の傾向を調べるために 1994 年から 1998 年の間にサンフランシスコで死亡した AIDS 患者 5,234 例について調査を行った報告によると, 1995 年以降, HIV 関連死は低下した ($p=0.01$)。一方 HIV および AIDS 非関連死には変化がなかった。敗血症, 非 AIDS 関連悪性腫瘍, 慢性肝疾患, ウイルス性肝炎, 薬物中毒, 閉塞性肺疾患, 冠動脈疾患, 膵炎による死亡は増加した ($P<$

著者連絡先: 〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22 都立駒込病院感染症科

2007 年 5 月 14 日受付

表 1 AIDS 患者における標準化がん罹患率 (文献 4 より)

	男性		女性	
	標準化がん罹患率	95% 信頼区間	標準化がん罹患率	95% 信頼区間
カポジ肉腫	97.5	94.45-100.08	202.7	102.36-232.79
非ホジキンリンパ腫	37.4	35.97-38.96	54.6	16.13-60.92
浸潤性子宮頸がん			9.1	6.9-10.76
大腸・肛門がん	3.3	2.6-4.15	3.0	1.39-5.77
ホジキンリンパ腫	8.0	5.05-9.33	6.4	3.91-9.9
肝臓がん	5.1	3.57-7.07		
口腔内がん	2.0	1.34-2.91	11.1	5.32-20.42
肺がん	3.3	2.86-3.75	7.5	5.57-9.9
皮膚がん (黒色腫以外)	20.9	15.86-24.76	7.5	3.23-14.77

表 2 AIDS 発病前後のがんの相対危険度 (文献 4 より)

	男性					女性				
	2-5年前	6ヶ月-2年前	6ヶ月前-3ヶ月後	3ヶ月-5年後	P value	2-5年前	6ヶ月-2年前	6ヶ月前-3ヶ月後	3ヶ月-5年後	P value
大腸・肛門がん	1.8	2.5	3.7	4	0.0046	—	—	—	—	—
ホジキンリンパ腫	2.4	8.5	31.2	5.3	0.0135	2.1	6.7	22.1	7.2	0.0992
口腔内がん	1.3	2.4	2.2	1.4	0.8995	1.8	4.6	13.1	7	0.0852
肺がん	1.4	2	5.7	3	0.0046	3.8	4.9	12.7	7.1	0.2017
皮膚がん (黒色腫以外)	2.5	4.2	45.2	44.6	0.0000	5.1	0	20	12	0.2313
白血病	0.2	0.8	3.4	1.8	0.0087	5.4	4.8	10.4	5.2	0.9596

表 3 CD4 陽性リンパ球数と標準化がん罹患率 (文献 5 より)

	CD4				P value
	>200	100-199	50-99	0-49	
カポジ肉腫	140	226	368	309	<0.01
非ホジキンリンパ腫	44	62	100	111	<0.01
浸潤性子宮頸がん	10.3	8.2	12.5	6.7	0.74
子宮頸がん (in situ)	6.4	9.4	10.5	9.7	0.37

表 4 HAART と標準化がん罹患率 (文献 10 より)

	HAART あり		HAART なし	
	標準化がん罹患率	95% 信頼区間	標準化がん罹患率	95% 信頼区間
カポジ肉腫	25.3	10.8-50.1	239.0	211-270
非ホジキンリンパ腫	24.2	15-37.1	99.3	85.8-114
ホジキンリンパ腫	36.2	16.4-68.9	11.4	5.2-21.7

0.05)⁹⁾。

非 AIDS 関連悪性腫瘍の SIR を検討し、HIV 診断、AIDS 診断から死亡までの期間よりリスクを求めた報告によると、8,351 人の HIV 感染者および 8,118 人の AIDS 患者から 196 例の非 AIDS 関連死亡を認めた。口唇、肛門、ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、白血病のリスクは有意に増加した。HIV が進行していない時期には肛門がんのみ有意のリスク増加を認めるが、HIV 感染症が進行した時期には他の悪性腫瘍のリスクも増加した²⁾。

AIDS 関連悪性腫瘍

1. カボジ肉腫 (KS)

HIV 感染者で最も多くみられる悪性腫瘍。アフリカでの KS は進行も早く予後も不良 (6 ヶ月未満以内に死亡) とされている¹¹⁾。HAART が導入されている国では KS の罹患率は減少傾向にあるが、いまだ高頻度に見られる疾患である^{12,13)}。

臨床症状

KS の症状はごく軽度なものから重篤なものまでさまざまである。皮膚所見は下肢、顔面および陰部に多く見られる。典型的な KS は多単性で紫色から黒褐色の丘疹であるが進行するとプラーク状となり局所で増殖する。また数も増加し潰瘍化あるいは結節状になる。リンパ浮腫が顔面、陰部および下肢に見られる¹⁴⁾。皮膚以外の KS もよくみられ、特に口腔内が多く 33% の例で見られる。部位は口蓋、次いで歯肉¹⁵⁾、頭頸部や唾液腺および喉頭などに多い。消化管の KS は、皮膚病変がなくても生じ自覚症状がないことが多い¹⁶⁾。肺の KS は胸水や肺の浸潤影を呈する。KS の診断は通常皮膚生検でなされる。

副腎皮質ステロイドホルモンの使用、日和見感染症は KS を悪化させる¹⁷⁾。また HAART 開始後、免疫再構築症候群をおこし悪化することもある¹⁸⁾。

病因

KS の原因はヒトヘルペスウイルス 8 型 (HHV8)¹⁹⁾ であり、HHV8 の構成蛋白がインターロイキン 6 (IL6) と相同性があり、この IL6 様蛋白が血管内皮の増殖作用をもち、血管に富んだ腫瘍が増生する²⁰⁻²²⁾。また HIV の構成蛋白である Tat 蛋白も KS 細胞をアポトーシスから守る作用がある²³⁾。

予後

KS が皮膚に局限していること、CD⁺150 以上あることおよび B 症状のないことが予後良好を示す因子である。

治療

現時点では HAART をまず行う。HIV の増殖を抑制することにより Tat 蛋白が減少すること、HHV8 に対する免

疫力が回復すること、またある種のプロテアーゼ阻害薬 (PI) は直接的に血管増殖抑制作用を有することなどにより KS の改善が見られる^{24,25)}。しかし HAART の有効性は非核酸系逆転写酵素阻害薬をキードラッグとした場合でも変わりがない。また化学療法との併用はより有用である²⁶⁾。

化学療法としてはリポゾーマルドキソルピシン (ドキシル)²⁷⁾ あるいはパクリタキセルが有効である²⁸⁾。しかしパクリタキセルはチトクローム P450 を介して代謝されるために抗 HIV 薬との薬物相互作用に気をつける必要がある²⁹⁾。

2. 非ホジキン悪性リンパ腫 (NHL)

AIDS 関連 NHL の 95% 以上 B 細胞由来で、WHO 分類でおおきく 3 つのカテゴリー ① Burkitt's lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) および immunoblastic lymphoma, ② primary effusion lymphoma, ③ polymorphic lymphoproliferative disorder-like B-cell lymphoma に分けられる。DLBCL および Burkitt's lymphoma が頻度的には最も多い。

HAART により NHL が減少するか否かははっきりしない。A European cohort study⁷⁾ では NHL の頻度が 1994 年の 4% から 1998 年には 16% に増加した。この一因として KS や他の HIV 合併症の減少がある。The Swiss HIV cohort study でも有意な NHL の減少は認められなかった¹⁰⁾。1992-1996 年の 0.62%/年が 1997-1999 年には 0.38%/年に減少したが¹²⁾、その多くは PCNSL など、Burkitt's lymphoma の減少は見られなかった。Burkitt's lymphoma は他の NHL と比べても特徴的で CD4 陽性リンパ球数 > 200 で生じる傾向がみられた³⁰⁾。

臨床症状

非 HIV 感染者に比べ診断時の病期が進行しており、B 症状を有し、節外性 (骨髄浸潤や中枢神経浸潤、まれな部位での発症) が多い^{31,32)}。

病因

NHL の誘因としては、HIV による免疫不全、慢性の B 細胞への抗原刺激、遺伝的異常、サイトカインの調節不良、EB ウイルスや HHV8 の影響などが考えられている。HIV 感染者では IL-6、IL-10、sCD23、sCD27、sCD30 および sCD40 が高値であり、これらは B 細胞の増殖因子でありアポトーシスを抑制する因子である。

予後

予後を規定する因子として表 5 に示すものがある。HAART は有用であるが^{33,34)}、NHL の治療成績を向上させるというよりは HIV 関連の死亡率を減少させる方向で予後を改善している。

表 5 AIDS 関連非ホジキンリンパ腫の予後不良因子

- ・ CD4+ < 100 個/ μ L
- ・ 病期が Stage III or IV
- ・ 年齢 35 歳以上
- ・ PS 不良
- ・ AIDS 既発症
- ・ 静脈麻薬常用者
- ・ LDH 増加

表 6 AIDS 関連非ホジキンリンパ腫と Rituximab³⁶⁾

	CHOP-R (n=99) %	CHOP (n=50) %
CR	57.6	47.0
PR	8.1	7.8
Stable	8.1	7.8
Progression	8.1	21.6
Death (treatment-related infection)	42 (14)	45 (2*)

*P=0.035

治療

HAART 以前の NHL の 2 年生存率は 10% 程度であった。HAART 以降は CHOP 療法で生存期間の中央値が 2 年にまで改善した^{34,35)}。EPOCH も有用で 53 ヶ月の経過観察で disease-free が 92%, 生存率が 60% であった。CHOP と CHOP+rituximab (R-CHOP) との比較テストが行われており、完全寛解率や生存期間に有意差がなかったが、表 6 に示すように R-CHOP 群で有意に感染症による死亡が多く見られた (14% と 2%, P=0.027)。特に死亡例の 60% が、CD4<50 の症例であった³⁶⁾。

治療抵抗例では HAART を継続しながらの骨髄移植も考慮すべきであろう³⁷⁾。ある報告では 19 例中 16 例が 2 年間の経過観察期間中再発を認めなかった³⁸⁾。

非 AIDS 関連悪性腫瘍

1. ホジキンリンパ腫

HIV 合併ホジキンリンパ腫の頻度は増加傾向にある^{2,39)}。また免疫不全の程度と明らかに関係がある¹⁻³⁾。

臨床症状

患者は B 症状を呈しやすく、診断時のステージは進行している。また節外性の病変も多く、骨髄浸潤が 50% にみら

れるが臨床的に明確なのは 20% に過ぎない³⁹⁻⁴²⁾。EB ウイルス (EBV) が陽性で、組織系は mixedcellularity と lymphocyte-depleted variants である^{42,43)}。

治療

HAART 以前の ABVD 療法では骨髄障害が強く、生存期間は 1.5 年しかなかった⁴⁴⁾。HAART 以後は改善してきているが、生存期間が 2 年に延長したにすぎない^{45,46)}。Stanford V レジメン (doxorubicin, vinblastine, meclorothamine, etoposide, vincristine, bleomycin, prednisone, and involved-field radiation for initial bulky disease) では 81% の完全寛解率を得ているが、重篤な骨髄抑制および神経障害が生じる⁴⁷⁾。

2. 多発性骨髄腫

HIV と関連した骨髄腫は増加傾向にある⁴⁸⁾。HIV 感染者ではモノクローナルなガンマグロブリン増加が 25% にみられるが⁴⁸⁾、多発骨髄腫の危険性は 4-5 倍にすぎない³⁾。

臨床症状

HIV に合併した多発性骨髄腫は 40 歳以下に見られ、非典型的でかつ進行性の経過をたどる⁴⁹⁾。大量の胸水、腹水⁵⁰⁾、過粘調症候群⁵¹⁾、骨髄外のプラズマサイトーシス⁵²⁾を呈する。診断後数週あるいは数ヶ月で死亡するなど予後は不良で、治療の副作用も出やすい。

病因

不明であるが HIV あるいは他のウイルスによる B 細胞への慢性抗原刺激、IL-6 増加、EBV による影響などが示唆されている^{53,54)}。

治療

適切な治療法は不明である。非 HIV 感染者では、化学療法+自家骨髄移植が標準治療であるが^{55,56)}、HIV 感染者では報告例が少ない。メルファラン^{57,58)}、アントラサイクリン系抗がん剤^{59,60)}などが試みられている。HAART の併用が生存率を改善するのが明らかである⁴⁸⁾。

3. ヒトパピローマウイルス関連悪性腫瘍

HIV 感染者ではヒトパピローマウイルス (HPV) によって生じる肛門がん発症のリスクが高まることが知られている¹⁰⁾。しかし肛門がんに関しては同性愛あるいは両性愛の男性にのみみられる。また肛門がん発症が HIV による免疫不全の程度と強い相関関係があることが知られている^{61,62)}。両者ともに HAART により発症リスクが減少するか否かは不明である。

他に HPV による口腔内 (口唇, 口腔, 咽頭) がんの発症リスクも喫煙を併用すると 4 倍に増加する⁶³⁾。黒色腫以外の皮膚がんのリスクも、皮膚 HPV 感染により 3 倍増加する⁶⁴⁾。

4. 肝臓がん

HIV感染者にみられる肝臓がんはB型肝炎ウイルス(HBV)およびC型肝炎ウイルス(HCV)に関連して生じる。しかしHIVの状態が慢性肝炎、肝硬変そして肝臓がんへの進展にどう関与しているかよくわかっていない⁶⁵⁾。しかしHIVとの共感染はHBVあるいはHCV単独感染による肝臓がんに比べより死亡率は高い^{66,67)}。

5. 肺がん

肺がんは一般的にも高頻度に見られる悪性腫瘍である。HIV感染者におけるSIRは男性で3.3、女性で7.5である。また免疫不全が進行するほど肺がんのリスクが有意に高まる。特に静脈麻薬常用者でリスクが高く、喫煙の影響も大きい⁴⁾。離床的には一般の肺がんより若年者でさまざまな喫煙歴を有する例が多い。組織型は、大部分腺がんである。診断時の病期は進行していることがほとんどで、予後も不良で診断後3-5ヶ月で死亡することが多い⁶⁸⁾。

最後に

HAARTによりHIV感染者の予後は改善したが、平均余命はまだ短い。その原因のひとつに非AIDS関連悪性腫瘍がある。治療に対する反応も非HIV感染者に比べ不良なことが多く、さらに研究が必要である。

文 献

- 1) Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ : AIDS-Related malignancies. Emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncologist* 10 : 412-426, 2005.
- 2) Grulich AE, Li Y, McDonald A *et al* : Rates of non-AIDSdefining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 16 : 1155-1161, 2002.
- 3) Goedert JJ, Cote TR, Virgo P *et al* : Spectrum of AIDS associated malignant disorders. *Lancet* 351 : 1833-1839, 1998.
- 4) Gallagher B, Wang Z, Schymura MJ *et al* : Cancer incidence in New York State acquired immunodeficiency syndrome patients. *Am J Epidemiol* 154 : 544-556, 2001.
- 5) Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Goedert JJ *et al* : Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 32 : 527-533, 2003.
- 6) Ledergerber B, Telenti A, Egger M : Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy : prospective cohort study. *BMJ* 319 : 23-24, 1999.
- 7) Mocroft A, Katlama C, Johnson AM *et al* : AIDS across Europe, 1994-1998 : the EuroSIDA study. *Lancet* 356 : 291-296, 2000.
- 8) Bonnet F, Lewden C, May T *et al* : Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 101 : 317-324, 2004.
- 9) Louie JK, Hsu LC, Osmond DH *et al* : Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. *J Infect Dis* 186 : 1023-1027, 2002.
- 10) Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M on behalf of the Swiss HIV Cohort Study, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, Rapiti E, Levi F, Jundt G, Fisch T, Bordoni A, De Weck D, Franceschi S : Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study : Associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *Journal of the National Cancer Institute* 97 : 425-432, 2005.
- 11) Campbell TB, Borok M, White IE *et al* : Relationship of Kaposi sarcoma (KS)-associated herpesvirus viremia and KS disease in Zimbabwe. *Clin Infect Dis* 36 : 1144-1151, 2003.
- 12) International Collaboration on HIV & Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 92 : 1823-1830, 2000.
- 13) Von Roenn JH : Clinical presentations and standard therapy of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 17 : 747-762, 2003.
- 14) Dezube BJ : Acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma : clinical features, staging, and treatment. *Semin Oncol* 27 : 424-430, 2000.
- 15) Nichols CM, Flaitz CM, Hicks MJ : Treating Kaposi's lesions in the HIV-infected patient. *J Am Dent Assoc* 124 : 78-84, 1993.
- 16) Danzig JB, Brandt LJ, Reinus JF *et al* : Gastrointestinal malignancy in patients with AIDS. *Am J Gastroenterol* 86 : 715-718, 1991.
- 17) Dezube BJ, Pantanowitz L, Aboulafla DM : Management of AIDS-related Kaposi sarcoma : advances in target discovery and treatment. *AIDS Read* 14 : 236-253, 2004.
- 18) Connick E, Kane MA, White IE *et al* : Immune recon-

- stitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma during potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 39 : 1852–1855, 2004.
- 19) Schwartz EJ, Dorfman RF, Kohler S : Human herpesvirus-8 latent nuclear antigen-1 expression in endemic Kaposi sarcoma : an immunohistochemical study of 16 cases. *Am J Surg Pathol* 27 : 1546–1550, 2003.
 - 20) Dourmishev LA, Dourmishev AL, Palmeri D *et al* : Molecular genetics of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus-8) epidemiology and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev* 67 : 175–212, 2003.
 - 21) Tirelli U, Bernardi D, Spina M *et al* : AIDS-related tumors : integrating antiviral and anticancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 41 : 299–315, 2002.
 - 22) Nicholas J, Ruvolo VR, Burns WH *et al* : Kaposi's sarcoma-associated human herpesvirus-8 encodes homologues of macrophage inflammatory protein-1 and interleukin-6. *Nat Med* 3 : 287–292, 1997.
 - 23) Deregibus MC, Cantaluppi V, Doublier S *et al* : HIV-1-Tat protein activates phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-dependent survival pathways in Kaposi's sarcoma cells. *J Biol Chem* 277 : 25195–25202, 2002.
 - 24) Noy A : Update in Kaposi sarcoma. *Curr Opin Oncol* 15 : 379–381, 2003.
 - 25) Sgadari C, Monini P, Barillari G *et al* : Use of HIV protease inhibitors to block Kaposi's sarcoma and tumour growth. *Lancet Oncol* 4 : 537–547, 2003.
 - 26) Bower M, Fox P, Fife K *et al* : Highly active antiretroviral therapy (HAART) prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. *AIDS* 13 : 2105–2111, 1999.
 - 27) Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD *et al* : Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *J Clin Oncol* 16 : 683–691, 1998.
 - 28) Gill PS, Tulpule A, Espina BM *et al* : Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 17 : 1876–1883, 1999.
 - 29) Bundow D, Aboulaia DM : Potential drug interaction with paclitaxel and highly active antiretroviral therapy in two patients with AIDS-associated Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol* 27 : 81–84, 2004.
 - 30) Powles T, Matthews G, Bower M : AIDS related systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Sex Transm Infect* 76 : 335–341, 2000.
 - 31) Levine AM, Seneviratne L, Espina BM *et al* : Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 96 : 4084–4090, 2000.
 - 32) Matthews GV, Bower M, Mandalia S *et al* : Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 96 : 2730–2734, 2000.
 - 33) Hoffmann C, Wolf E, Faetkenheuer G : Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 17 : 1521–1529, 2003.
 - 34) Vaccher E, Spina M, di Gennaro G : Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 91 : 155–163, 2001.
 - 35) Besson C, Goubar A, Gabarre J *et al* : Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 98 : 2339–2344, 2001.
 - 36) Kaplan LD, Lee J, Scadden DT : No benefit from rituximab in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximab for patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma : updated data from AIDS Malignancies Consortium Study 010. *Blood* 23 : 1002, 2003.
 - 37) Krishnan A, Zaia J, Forman SJ : Should HIV-positive patients with lymphoma be offered stem cell transplants? *Bone Marrow Transplant* 32 : 741–748, 2003.
 - 38) Krishnan A, Molina A, Forman SJ : Organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 347 : 1802, 2002.
 - 39) Glaser SL, Clarke CA, Gulley ML *et al* : Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay Area, 1988–1998. *Cancer* 98 : 300–309, 2003.
 - 40) Doweiko J, Dezube BJ, Pantanowitz L : Unusual sites of Hodgkin's lymphoma : Case 1. HIV-associated Hodgkin's lymphoma of the stomach. *J Clin Oncol* 22 : 4227–4228, 2004.
 - 41) Vaccher E, Spina M, Tirelli U : Clinical aspects and management of Hodgkin's disease and other tumours in HIV-infected individuals. *Eur J Cancer* 37 : 1306–1315, 2001.
 - 42) Spina M, Berretta M, Tirelli U : Hodgkin's disease in HIV. *Hematol Oncol Clin North Am* 17 : 843–858, 2003.
 - 43) Tirelli U, Errante D, Dolcetti R *et al* : Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection : clinico-

- pathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *J Clin Oncol* 13 : 1758-1767, 1995.
- 44) Hoffmann C, Chow KU, Wolf E *et al* : Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 125 : 455-462, 2004.
 - 45) Levine AM, Li P, Cheung T *et al* : Chemotherapy consisting of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine with granulocyte-colony-stimulating factor in HIV-infected patients with newly diagnosed Hodgkin's disease : a prospective, multiinstitutional AIDS clinical trials group study (ACTG 149). *J Acquir Immune Defic Syndr* 24 : 444-450, 2000.
 - 46) Gerard L, Galicier L, Boulanger E *et al* : Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 17 : 81-87, 2003.
 - 47) Spina M, Gabarre J, Rossi G *et al* : Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood* 100 : 1984-1988, 2002.
 - 48) Dezube BJ, Aboulafia DM, Pantanowitz L : Plasma cell disorders in HIV-infected patients : from benign gammopathy to multiple myeloma. *AIDS Read* 14 : 372-379, 2004.
 - 49) Fiorino AS, Atac B : Paraproteinemia, plasmacytoma, myeloma and HIV infection. *Leukemia* 11 : 2150-2156, 1997.
 - 50) Kumar S, Kumar D, Schnadig VJ *et al* : Plasma cell myeloma in patients who are HIV-positive. *Am J Clin Pathol* 102 : 633-639, 1994.
 - 51) Jin DK, Nowakowski M, Kramer M *et al* : Hyperviscosity syndrome secondary to a myeloma-associated IgG (1) kappa paraprotein strongly reactive against the HIV-1 p24 gag antigen. *Am J Hematol* 64 : 210-213, 2000.
 - 52) Miranda EG, Irvani S, Doll DC : Unusual presentations of malignancy. Case 2. Breast plasmacytoma in a patient with human immunodeficiency virus. *J Clin Oncol* 19 : 3290-3291, 2001.
 - 53) Carraway H, Ambinder RF : Plasma cell dyscrasia, Hodgkin lymphoma, HIV, and Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *Curr Opin Oncol* 14 : 543-545, 2002.
 - 54) Voelkerding KV, Sandhaus LM, Kim HC *et al* : Plasma cell malignancy in the acquired immune deficiency syndrome. Association with Epstein-Barr virus. *Am J Clin Pathol* 92 : 222-228, 1989.
 - 55) Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM *et al* : A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 33 : 91-97, 1996.
 - 56) Child JA, Morgan GJ, Davies FE *et al* : High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 348 : 1875-1883, 2003.
 - 57) Ventura G, Lucia MB, Damiano F *et al* : Multiple myeloma associated with Epstein-Barr virus in an AIDS patient : a case report. *Eur J Haematol* 55 : 332-334, 1995.
 - 58) Thomas MA, Ibels LS, Wells JV *et al* : IgA kappa multiple myeloma and lymphadenopathy syndrome associated with AIDS virus infection. *Aust N Z J Med* 16 : 402-404, 1986.
 - 59) Yee TT, Murphy K, Johnson M *et al* : Multiple myeloma and human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection. *Am J Hematol* 66 : 123-125, 2001.
 - 60) Herranz S, Sala M, Cervantes M *et al* : Neoplasia of plasma cells with atypical presentation and infection by the human immunodeficiency virus. A presentation of two cases. *Am J Hematol* 65 : 239-242, 2000.
 - 61) Carter PS, de Ruiter A, Whatrup C, *et al* : Human immunodeficiency virus infection and genital warts as risk factors for anal intraepithelial neoplasia in homosexual men. *Br J Surg* 82 : 473-479, 1995.
 - 62) Palefsky JM : Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals : an emerging problem. *AIDS* 8 : 283-295, 1994.
 - 63) Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, *et al* : Human papillomavirus and oral cancer : the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 95 : 1772-1783, 2003.
 - 64) Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B, *et al* : The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation* 61 : 715-721, 1996.
 - 65) Beral V, Newton R : Overview of the epidemiology of immunodeficiency-associated cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr* 23 : 1-6, 1998.
 - 66) Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Jr., Phair J, Visscher B, Munoz A, *et al* : HIV-1, hepatitis B virus, and risk of

- liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 360 : 1921–1926, 2002.
- 67) Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR, Dusheiko GM, *et al* : Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 350 : 1425–1431, 1997.
- 68) Burke M, Furman A, Hoffman M, Marmor S, Blum A, Yust I : Lung cancer in patients with HIV infection : is it AIDS-related? *British HIV Association HIV Medicine* 5 : 110–114, 2004.