

## 総 説

# HIV と肺がん

## HIV and Lung Cancer

味 澤 篤

Atsushi AJISAWA

がん・感染症センター都立駒込病院感染症科

Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center Komagome Hospital

### はじめに

Human immunodeficiency virus (HIV) 感染者は悪性腫瘍に罹患しやすい。カポジ肉腫、非ホジキンリンパ腫、原発性脳リンパ腫および浸潤性子宮頸部がんが Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 指標悪性腫瘍 (AIDS defining cancer, ADC) として定義されているが、それ以外の非 AIDS 指標悪性腫瘍 (non-AIDS defining cancer, NADC) の罹患率も高い。Highly active antiretroviral therapy (HAART) 以後は ADC が減少したのに対して、NADC はおよそ 2 倍程度まで増加している<sup>1-4)</sup>。さらに 2001-2006 年における NADC は、HIV 感染者に伴う悪性腫瘍の 71% を占めるようになった<sup>2)</sup>。その結果、HIV 感染者の死亡原因の 3 分の 1 が ADC と NADC になった<sup>5)</sup>。HAART は、HIV 感染者の死亡率を著明に減少させたが、同時に死因も大きく変化させた。NADC の中には、肺がんが最も致命的な疾患であり<sup>5-9)</sup>、罹患率も増加している<sup>10-15)</sup>。また非 HIV 感染者に比べ肺がんの進行が早く、予後も不良である。HIV 感染者では全死因の 5% が肺がんで、がんによる死亡の 15% が肺がんであるとの報告もある<sup>16)</sup>。

### 疫 学

HIV 感染者における肺がんの標準化罹患率 (age and sex-adjusted standardized incidence ratio, SIR) を図 1 に示す。HAART 以前では、SIR 4.5 (95% 信頼区間: 4.2-4.8)<sup>16)</sup>、SIR 3.3 (95% 信頼区間: 2.9-3.8)<sup>3)</sup> と増加している報告もある。しかし、より大規模な研究<sup>10-12)</sup> では、SIR は 1.13 を超えなかった。HAART 以後では、Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease (ASD)/HIV Outpatient Study (HOPS) の報告では、140 人の肺がん患者が発生し、SIR は 3.3 (95% CI: 2.8-3.9) であった<sup>13)</sup>。その他の HAART

以降の研究を合わせると SIR 2-6 と考えられる。またメタアナリシスでは、HIV 感染者の肺がんの相対危険度は、非 HIV 感染者に比べ 2.72 (95% 信頼区間 1.91-3.87) と報告されている<sup>17)</sup>。

### 肺がん発症に影響を与える因子

#### 1. 喫煙

非 HIV 感染者同様、喫煙が HIV 感染者の肺がん発症の大きな誘引である<sup>18-20)</sup>。HIV 感染者における喫煙と肺がんの関係としては、①喫煙率が非 HIV 感染者に比べ高率であること (57% 対 33%)<sup>12, 21)</sup>、②肺がんを発症した HIV 感染者はしばしば一般人の 2-3 倍喫煙を行うこと<sup>14, 22)</sup>、③肺がんで死亡する HIV 感染者の 96% は喫煙者であること<sup>5, 23)</sup> などが指摘されている。しかし喫煙のみでは HIV 感染者における肺がん罹患率の増加を説明できない<sup>24)</sup>。喫煙歴を補正しても HIV 感染者の肺がんリスクは SIR で 2.5 (95% CI: 1.6-3.5)、また HIV 感染者が全例喫煙者として計算しても、まだ肺がん発症のリスクはおおよそ倍となる<sup>14)</sup>。Kirk らは喫煙歴、年齢、性別を補正しても、HIV 感染者では非 HIV 感染者に比べ 3.6 倍肺がんで死亡していたと述べている。多変量解析では「HIV+喫煙」の肺がん発症リスクが HIV 単独より高く、相対危険度 9.8 (95% CI: 4.44-21.4) 対 1.8 (95% CI: 1.28-2.15) を示した<sup>23)</sup>。

#### 2. 静脈麻薬常用者

HIV 感染者の肺がんはあらゆる感染経路の HIV 感染者で報告されているが、静脈麻薬による感染者に明らかに多い<sup>25, 26)</sup>。この原因は不明である。

#### 3. 免疫不全

HIV 感染者とライフスタイルが全く異なる移植患者の肺がん発症を比較検討したメタアナリシスでは、HIV 感染者で SIR が 2.72 (95% CI: 1.91-3.87)、一方臓器移植後に免疫抑制薬を投与されている場合の SIR は 2.18 (95%

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

2011 年 2 月 14 日受付

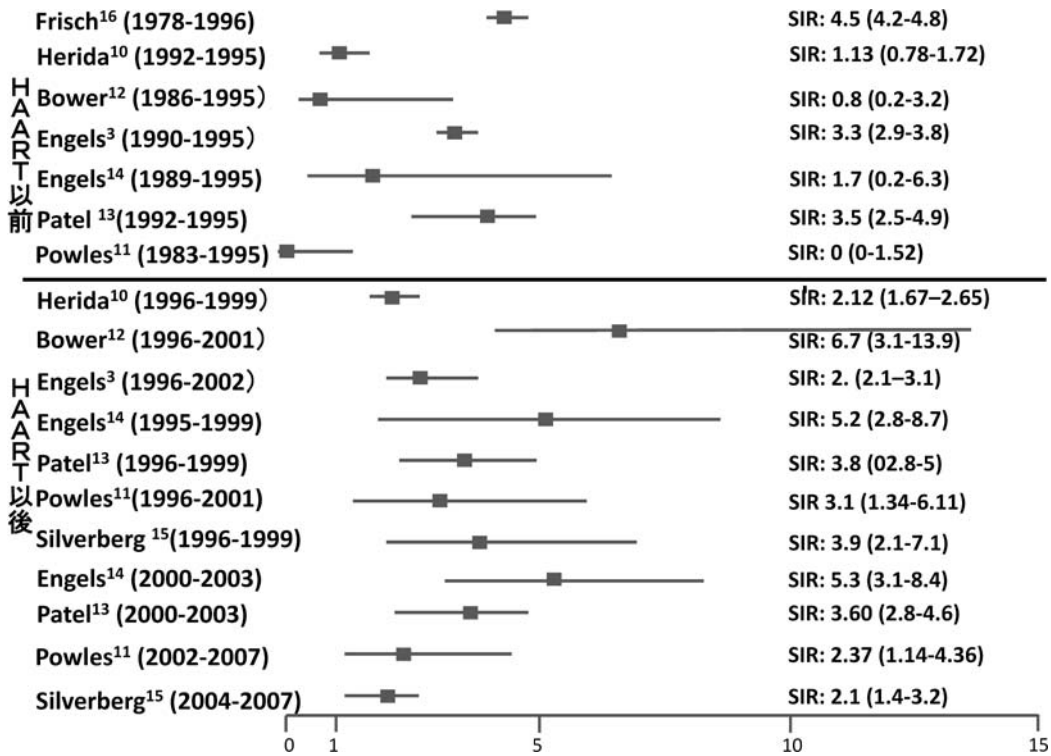


図 1 HIV 感染者における肺がんの標準化罹患率 (SIR, 95% CI)

CI : 1.85-2.57) であった<sup>17)</sup>。しかし他の原因による免疫不全患者では肺がん罹患率の増加はみられず、免疫不全自体がどの程度、肺がんを引き起こしているかは不明である。メタアナリシスでは AIDS に進展した患者の肺がん発症リスクが、さらに高いことが明らかとなっている<sup>27)</sup>。また AIDS 発症時に一時的に肺がん発症のリスクが高まること示され<sup>16, 28, 29)</sup>、大規模な研究では AIDS 発症期 (診断 6 か月前から 3 か月以降) の SIR は 10.5 と高値を示した<sup>30)</sup>。それに対して発症前 60 か月の SIR は 1 で発症後 60 か月の SIR は 2.9 であった。

#### 4. CD4 陽性リンパ球数

CD4 陽性リンパ球数 (CD4) と肺がんの関係では、① ADC と異なり、肺がんは CD4 と直接的に関与していないこと<sup>3, 23, 14, 30-33)</sup>、② NADC 診断時の CD4 は ADC に比較して優位に高いこと<sup>1, 2, 4, 5, 9, 34)</sup>、③肺がんでも CD4 は 121 から 364 と高いこと<sup>12, 18, 32, 33, 35, 36)</sup> が指摘されている。肺がん患者の CD4 が 500 から 350-499 に低下すると肺がん罹患率が倍増し、さらに CD4 の低下とともに肺がん罹患率増加がみられる<sup>37)</sup>。CD4 のナディア値 (免疫抑制の程度を示す) が肺がんをふくめたある種の腫瘍発症に関連するという報告がある<sup>33)</sup>。しかし CD4 のナディア値と肺がん発症については小規模研究では関係を示すことができなかつ

た。大規模研究では、ASD/HOPS では有意差を示したが、FHDH-ANRS CO4 (French Hospital Database on HIV) コホートでは有意差を認めなかった。

#### 5. 発がんウイルス

肺がんに関する発がんウイルスはいまだ不明である。HIV の複製に必要な Tat は細胞増殖をコントロールする遺伝子に影響を与える<sup>38)</sup>。しかし HIV-RNA 量と肺がんの罹患率に関連は認めなかった<sup>23, 14)</sup>。他に HHV8 や human polyomaviruses および human papillomavirus (HPV) の関与も調べられたがいずれも肺がんとの関与は明らかでなかった<sup>39, 40)</sup>。

#### 6. HAART

HAART により肺がんの罹患率が影響を受けるか否かに関し、さまざまな研究がおこなわれている。HAART により罹患率が減少した<sup>31)</sup>、あるいは罹患率が増加した<sup>23)</sup> という報告もあるが、メタアナリシス<sup>27)</sup>、その他大規模コホートでは<sup>41)</sup>、HAART は肺がん罹患率に影響を与えなかった。前記のように CD4 < 500 では肺がんのリスクが高まることから、HAART の併用で CD4 > 500 に保つことは有用かもしれない。

## 病 因

HIV 感染症が肺がんを誘引している理由は十分わかっていない。免疫抑制、発がんウイルスの活性化などが考えられるが、これらのメカニズムを証明する明らかなエビデンスはない。遺伝子の不安定性を示すマイクロサテライト変異が非 HIV 感染者の肺がん 비해 HIV 感染者の肺がんによく見られる<sup>42)</sup>。HAART 時代における肺がんの罹患率増加も、免疫抑制が主因でないことを示している。

## 臨床的特長

### 1. 肺がんを合併した HIV 感染者の背景因子 (表 1)

肺がんと診断される平均年齢は 45-46 歳で、非 HIV 感染者の平均 62 歳より若い<sup>32, 43-45)</sup>。肺がんのリスクは男性に高いが、HIV 感染者でも同様である<sup>18, 24, 33)</sup>。女性の HIV 感染者は肺がんのリスクが増加しているだけでなく SIR も非常に高い<sup>16, 27, 29, 46, 47)</sup> ので、女性 HIV 感染者が増加すると女性の肺がん患者も増加するかもしれない。同様にアフリカ系アメリカ人 HIV 感染者においても肺がんは増加傾向にある<sup>32, 48)</sup>。

### 2. HIV 感染者における肺がんの臨床的特徴 (表 2)

臨床像は非 HIV 感染者と大きく変わらない。咳、体重減少、呼吸困難が最もよく見られる症状で、その他に発熱、寝汗、胸痛および食欲不振がみられる<sup>32, 49)</sup>。AIDS 患者では発熱や体重減少などの全身症状がより強く出やす

い<sup>49)</sup>。胸部単純写真では抹消に腫瘤影や浸潤影を呈することが多い。しかし 21% の患者は胸部単純写真では胸膜の異常影を呈するのみであった<sup>50)</sup>。これらのケースも CT スキャンでは結節や腫瘤影を胸膜腔や肺野に認めている。HIV 感染者は胸部単純写真で結節影が見られたならば肺がんを鑑別疾患に入れることは大切である。しかし HIV 感染症に合併した肺がん患者の 60% は診断 1 年以内の胸部単純写真で異常を認めなかった<sup>32, 51)</sup> ので注意が必要である<sup>32, 51)</sup>。リンパ節腫大は半数の患者に見られ、胸水は 1/3 の患者に見られる<sup>22, 52)</sup>。組織型では adenocarcinoma (36-67%)、次いで squamous cell (17-30%)、large cell (0-19%) がみられ、小細胞がんも 6-14% みられる。残りは分類不能例である<sup>18, 32, 45)</sup>。多くの患者は III 期 /IV 期の進行例が 67-100% と多い<sup>18, 32, 53)</sup>。HAART の進歩にもかかわらず、肺がんの罹患率や重症度に変化がない<sup>12, 26, 53)</sup>。

## 治 療

HIV 感染者における肺がん治療に関する十分なデータはない。早期の切除可能な HIV 感染症に合併した肺がんの予後は不明なので、現時点では非 HIV 感染者同様、積極的な治療が必要とされる。手術が可能か否かは、さまざまな医学的状況に左右されるが、非 HIV 感染者の肺がん準じる。進行した病期における化学療法への適応は患者一人一人の状況に合わせて決定する。骨髄予備能の低下および日和見感染症合併により強力な化学療法が困難になることもあるが、通常使用される化学療法の変更や投与量減量

表 1 肺がんを合併した HIV 感染者の背景因子

報告者	症例数	観察年	年 齢 (中央値)	男性の 割合 (%)	MSM の 割合 (%)	IVDUs の割合 (%)	結核, PCP の 既往 (%)	CD4 (中央値)	CD4<200 の割合 (%)	HAART の 有無 (%)	文献
Bazot	15	1988-1994	48	-	40	-	13	136	-	0	52
Parker	36	1990-1995	49	97	47	33	-	-	-	0	24
Bower	9	1996-2001	44	-	89	-	33	180	-	66	12
Sridhar	19	1986-1991	47	100	32	21	58	121	53	0	49
Vyzula	16	1988-1995	45	94	38	63	-	184	54	-	25
Tirelli	36	1986-1998	38	89	17	69	11	150	44	8	18
Alshafie	11	1990-1994	50	82	0	81	36	329	30	0	19
Spano	22	1993-2002	45	86	45	23	9	364	9	55	35
Brock	92	1986-2004	46	67	-	58	-	305	-	-	32
Lavole	49	1996-2007	46	86	18	17	-	350	-	73	45
加藤	6	1984-2005	52.5	100	67	0	0	328	17	50	20

MSM ; men who have sex with men

IVDUs ; intravenous drug users

PCP ; Pneumocystis pneumonia

HAART ; highly active antiretroviral therapy

表 2 HIV 感染者における肺がんの臨床的特徴

報告者	症例数	観察年	ブリンク マン指数 (中央値)	組織型 (%)					PS<2 の割合 (%)	病期 III/IV (%)	手術例 (%)	生存期間 (月)	文献
				腺がん	扁平上 皮がん	大細胞 がん	小細胞 がん	その他					
Bazot	15	1988-1994	800	47	-	-	13	-	-	67	26	14	52
Parker	36	1990-1995	-	-	-	-	8	-	-	89	-	-	24
Bower	9	1996-2001	800	44	-	-	11	-	-	100	0	2	12
Sridhar	19	1986-1991	1200	44	33	10	6	11	37	79	16	3	49
Vyzula	16	1988-1995	600	50	19	19	12	-	69	81	-	5.4	25
Tirelli	36	1986-1998	800	36	33	14	14	3	43	84	8	5	18
Alshafie	11	1990-1994	800	46	36	9	0	9	-	90	0	3	19
Spano	22	1993-2002	600	36	50	5	5	5	69	75	27	7	35
Brock	92	1986-2004	620	48	17	5	9	21	-	87	-	6.3	32
Lavole	49	1996-2007	600	67	17	17	-	-	71	84	24	8.1	45
加藤	6	1984-2005	630	50	50	0	0	0	100	67	33	20.5	20

PS ; Performance status

などに関するデータはない。放射線治療の有用性も不明であるが、症状緩和には有効と思われる。

HAART 以前や HAART 導入期には HIV 感染症に合併した肺がん患者の 1/4 は肺がんの治療を受けることができなかったが、その割合は HAART 以後には 12% に減少した<sup>32, 45)</sup>。Performance status (PS) 不良あるいは肺感染症のために 2/3 の患者は手術を受けることができなかった<sup>18, 54, 55)</sup>。しかし HAART 後も治癒切除可能な例は増加していない (13% versus 15%)<sup>32)</sup>。手術不能例では放射線療法、化学療法あるいは放射線化学療法が行われる。HAART 後の化学療法では① 74 例中治療関連死は 3 例のみで多くは肺がん自体で死亡したこと<sup>45, 53, 54)</sup>、② PS も不良で、Grade3 あるいは 4 の血液毒性が半数に生じたが肺がんに対する有効性は非 HIV 感染者と同様であったこと<sup>53)</sup>、③ 治療後に日和見感染症で死亡する例はなかったこと<sup>45, 53)</sup> など、HAART の有用性が示唆されている。化学療法を行う上で、考慮しなければならないことは HAART と抗がん剤の相互作用であり<sup>56)</sup>、相互作用や副作用が重複しない HAART 選択が望まれる。放射線治療では食道炎がもっともよく見られる副作用で、非 HIV 感染者と変わりがなかった<sup>18, 45)</sup>。

## 予 後

HIV 感染症に合併した肺がんの進行はしばしば急速で

あり、非 HIV 感染者に比べて生存期間が短い<sup>25, 18, 32, 45)</sup>。HIV 感染者の生存期間は 3 週間、非 HIV 感染者では 10 週間で、さらに HIV 感染者では病期 I でも生存期間は 1 年にすぎなかった<sup>49)</sup>。また HAART の併用に関しても、HAART 以前、以降を問わず全生存期間は 6ヶ月で変化がなかった<sup>14)</sup>。しかし PS が良好で、病期 I-II、HAART 使用は生存期間延長に有効だったという報告もある<sup>45)</sup>。

多変量解析での予後不良因子は、アフリカ系アメリカ人であることおよび進行した病期の 2 点で、HIV の状況には関係がなかった<sup>21)</sup>。予後良好な因子は、病期が早期で、HAART を併用していること<sup>45)</sup> の 2 点である。病期による生存率は非 HIV 感染者と変わりがないように思えるが、HIV 感染者では病期が進行している例が多く、結果として予後不良となっている<sup>32, 53)</sup>。

## 予 防

禁煙が全ての HIV 感染者に望まれる。喫煙は肺がん発症に大きな役割を果たす。スクリーニングとしての胸部 CT 検査の有用性ははっきりしない。

## 最 後 に

HAART の導入により HIV 感染者の状況は大きく変化した。AIDS 関連の疾患は減少する一方、肺がんを筆頭に NADC の増加が大きな問題となっている<sup>57)</sup>。肺がん予防に

は①禁煙、および② CD4 を高く保つことが重要である。また呼吸器症状や胸部単純写真の異常が見られた場合には、精力的検査を行なうことが大切である。今後は HIV 感染者における肺がんのスクリーニング検査や治療法の研究が必要となると思われる。

## 文 献

- 1) Bedimo R, Chen RY, Accortt NA et al : Trends in AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies among HIV-infected patients : 1989-2002. *Clin Infect Dis* 39 : 1380-1384, 2004.
- 2) Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V et al : Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy : a 20-year cohort study. *AIDS* 23 : 41-50, 2009.
- 3) Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ et al : Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 20 : 1645-1654, 2006.
- 4) Nutankalva L, Wutoh AK, McNeil J et al : Malignancies in HIV : pre and post-highly active antiretroviral therapy. *J Natl Med Assoc* 100 : 817-820, 2008.
- 5) Bonnet F, Burty C, Lewden C et al : Changes in cancer mortality among HIV-infected patients : the Mortalite 2005 Survey. *Clin Infect Dis* 48 : 633-639, 2009.
- 6) Palella FJ, JMD, Baker RK, Moorman AC et al : Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43 : 27-34, 2006.
- 7) Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR et al : Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy : New York city. *Ann Intern Med* 145 : 397-406, 2006.
- 8) Smit C, Geskus R, Walker S et al : Cascade collaboration. effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS* 20 : 741-749, 2006.
- 9) Monforte A, Abrams D, Pradier C et al : Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D : A : D) Study Group. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 22 : 2143-2153, 2008.
- 10) Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R et al : Incidence of non-AIDSdefining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 21 : 3447-3453, 2003.
- 11) Powles T, Robinson D, Stebbing J et al : Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol* 27 : 884-890, 2009.
- 12) Bower M, Powles T, Nelson M et al : HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 17 : 371-375, 2003.
- 13) Patel P, Hanson DL, Sullivan PS et al : Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 148 : 728-736, 2008.
- 14) Engels EA, Brock MV, Chen J et al : Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol* 24 : 1383-1388, 2006.
- 15) Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA et al : HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS* 23 : 2337-2345, 2009.
- 16) Frisch M, Biggar RJ, Engels EA et al : AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 285 : 1736-1745, 2001.
- 17) Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO et al : Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients : a meta-analysis. *Lancet* 370 : 59, 2007.
- 18) Tirelli U, Spina M, Sandri S et al : Lung carcinoma in 36 patients with human immunodeficiency virus infection. The Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *Cancer* 88 : 563, 2000.
- 19) Alshafie MT, Donaldson B, Oluwole SF : Human immunodeficiency virus and lung cancer. *Br J Surg* 84 : 1068-1107, 1997.
- 20) 加藤哲朗, 家城隆次, 齊藤恵理香ほか : HIV 感染症患者に発症した原発性肺癌の臨床的検討. *日呼吸会誌* 45 : 661-666, 2007.
- 21) Savès M, Chêne G, Ducimetière P et al : Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 37 : 292, 2003.
- 22) Fishman J, Schwartz DS, Sais GJ et al : Bronchogenic carcinoma in HIV-positive patients : findings on chest radiographs and CT scans. *AJR Am J Roentgenol* 164 : 57-61, 1995.
- 23) Kirk GD, Merlo C, O' Driscoll P et al : HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer independent of smoking. *Clin Infect Dis* 45 : 103, 2007.

- 24) Parker MS, Leveno DM, Campbell TJ et al : AIDS-related bronchogenic carcinoma: fact or fiction? : *Chest* 113 : 154–161, 1998.
- 25) Vyzula R, Remick SC, Lung cancer in patients with HIV-infection. *Lung Cancer* 15 : 325, 1996.
- 26) Powles T, Nelson M, Bower M : HIV-related lung cancer — a growing concern? *Int J STD AIDS* 14 : 647, 2003.
- 27) Shiels MS, Cole SR, Kirk GD et al : A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 52 : 611–622, 2009.
- 28) Grulich AE, Li Y, McDonald A et al : Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 16 : 1155–1161, 2002.
- 29) Dal Maso L, Franceschi S, Polesel J et al : Risk of cancer in persons with AIDS in Italy, 1985–1998. *Br J Cancer* 89 : 94–100, 2003.
- 30) Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L et al : Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS* 21 : 207–213, 2007.
- 31) Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M et al : Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study : associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 97 : 425–432, 2005.
- 32) Brock MV, Hooker CM, Engels EA 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* 43 : 47–55, 2006.
- 33) Bedimo RJ, McGinnis KA, Dunlap M et al : Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus noninfected patients in the HAART era : impact of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 52 : 203–208, 2009.
- 34) Long JL, Engels EA, Moore RD et al : Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS* 22 : 489–496, 2008.
- 35) Spano J-P, Massiani MA, Bentata M et al : Lung cancer in patients with HIV infection and review of literature. *Med Oncol* 21 : 109–115, 2004.
- 36) Tenholder MF, Jackson HD : Bronchogenic carcinoma in patients seropositive for human immunodeficiency virus. *Chest* 104 : 1049–1105, 1993.
- 37) Guiguet M, Boué F, Cadranel J et al : Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4) : a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 10 : 1152–1159, 2009.
- 38) De Falco G, Bellan C, Lazzi S et al : Interaction between HIV-1 Tat and pRb2//p130 : a possible mechanism in the pathogenesis of AIDS-related neoplasms. *Oncogene* 22 : 6214–6219, 2003.
- 39) Stebbing J, Wickenden C, Castellano L et al : No evidence for a polyomavirus association or aetiology in AIDS-associated nonsmall cell lung cancer. *AIDS* 24 : 1221–1223, 2010.
- 40) Klein F, Amin Kotb WF, Petersen I : Incidence of human papilloma virus in lung cancer. *Lung Cancer* 65 : 13–18, 2009.
- 41) Polesel J, Franceschi S, Suligoi B et al : Cancer incidence in people with AIDS in Italy. *Int J Cancer* 127 : 1437–1445, 2010.
- 42) Wistuba I, Behrens C, Milchgrub S et al : Comparison of molecular changes in lung cancers in HIV-positive and HIV-indeterminate subjects. *JAMA* 279 : 1554, 1998.
- 43) Cadranel J, Garfield D, Lavolé A, et al : Lung cancer in HIV infected patients : facts, questions and challenges. *Thorax* 61 : 1000, 2006.
- 44) Grubb JR, Moorman AC, Baker RK et al : The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy. *AIDS* 20 : 1095, 2006.
- 45) Lavolé A, Chouaïd C, Baudrin L et al : Effect of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV infected patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 65 : 345–350, 2009.
- 46) Levine AM, Seaberg EC, Hesse NA et al : HIV as a risk factor for lung cancer in women : data from the Women's Interagency HIV Study. *J Clin Oncol* 28 : 1514–1519, 2010.
- 47) Dal Maso L, Polesel J, Serraino D et al : Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *Br J Cancer* 100 : 840–847, 2009.
- 48) Centers for Disease Control : HIV prevalence estimates—United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57 : 1073–1076, 2008.
- 49) Sridhar KS, Flores MR, Raub WA et al : Lung cancer in patients with human immunodeficiency virus infection compared with historic control subjects. *Chest* 102 : 1704, 1992.
- 50) White CS, Haramati LB, Elder KH et al : Carcinoma of the lung in HIV-positive patients : findings on chest radiographs and CT scans. *AJR Am J Roentgenol* 164 : 593, 1995.
- 51) Ruiz M : Early lung cancer detection in HIV : the role of CT screening in high risk cases. *HIV Clin* 22 : 1–5, 2010.

- 52) Bazot M, Cadranet J, Khalil A et al : Computed tomographic diagnosis of bronchogenic carcinoma in HIV-infected patients. *Lung Cancer* 28 : 203-209, 2000.
- 53) Powles T, Thirwell C, Newsom-Davis T et al : Does HIV adversely influence the outcome in advanced non-small-cell lung cancer in the era of HAART? *Br J Cancer* 89 : 457, 2003.
- 54) Bertolaccini L, Lyb ris P, Soncini S et al : Clinical characteristic lung cancer in HIV-infected patients. *Cancer Ther* 6 : 903-906, 2008.
- 55) Spina M, Sandri S, Serraino D et al : Therapy of non-small-cell lung cancer (NSCLC) in patients with HIV infection. *Ann Oncol* 10 (Suppl 5) : S87-S90, 1999.
- 56) Makinson A, Pujol JL, Le Moing V et al : Interactions between cytotoxic chemotherapy and antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 5 : 562-571, 2010.
- 57) Pakkala S, Ramalingam SS : Lung cancer in HIV-positive patients. *Journal of Thoracic Oncology* 5 : 1864-1871, 2010.