

艾滋病患者合并肿瘤的研究现状

杨 靓*, 陈晓红#

哈尔滨医科大学附属第四医院感染科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年1月21日; 录用日期: 2023年2月17日; 发布日期: 2023年2月24日

摘要

近年来, 随着高效抗反转录病毒治疗(HAART)的出现, 人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者的死亡率大大降低, HIV感染者的生存条件得到了有效改善, 但随之而来的人口老龄化, 使得HIV感染者罹患肿瘤的风险增加。HIV感染和肿瘤的双重打击使得现阶段HIV感染者的生存受到严重威胁, 因此, 了解艾滋病合并肿瘤的特点对提高患者的总生存率具有重要意义。该文主要对常见的艾滋病合并肿瘤进行综述, 从而为早期临床筛查、诊疗提供线索。

关键词

艾滋病, 艾滋病相关性肿瘤, 非艾滋病相关性肿瘤

Research Status of AIDS Patients Complicated with Cancers

Jing Yang*, Xiaohong Chen#

Department of Infectious Disease, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang

Received: Jan. 21st, 2023; accepted: Feb. 17th, 2023; published: Feb. 24th, 2023

Abstract

In recent years, with the emergence of Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART), human immunodeficiency virus (HIV) infection and the mortality rate of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients are greatly reduced, and living conditions of HIV infection people have been greatly improved, but the risk suffering from cancer among people infected with HIV is increasing resulting from the population aging. The double blow of HIV infection and tumor has se-

*第一作者。

#通讯作者。

riously threatened the survival of HIV infected people at the present stage. Therefore, understanding the characteristics of AIDS combined with tumors is of great significance to improve the overall survival rate of patients. This article mainly reviews the common tumors AIDS complicated with, so as to provide clues for clinical screening, diagnosis and treatment of them.

Keywords

AIDS, AIDS-Related Cancers, Non-AIDS-Related Cancers

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 流行病学概述

随着 HAART 的广泛应用及其疗效的不断提高, HIV 感染者/AIDS 患者的生存期明显延长, 这使得更多的艾滋病患者处于患癌风险增加的年龄。2016~2020 年重庆市公共卫生医疗救治中心感染科 HIV 感染者/AIDS 患者合并恶性肿瘤患病率依次为 1.85% (29/1570)、2.88% (49/1702)、2.86% (55/1922)、4.45% (122/2742)、4.94% (113/2286), 总体呈逐年上升趋势[1]。

艾滋病合并恶性肿瘤, 可以分为艾滋病定义的肿瘤(AIDS-defining cancers, ADCs), 即艾滋病相关性肿瘤(AIDS-related cancers)和非艾滋病定义的肿瘤(non-AIDS-defining cancers, NADCs)。常见的艾滋病相关肿瘤包括: 卡波西肉瘤(KS)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)等。非艾滋病定义的肿瘤包括: 肺癌、肝癌、肛门癌、结肠直肠癌、霍奇金淋巴瘤等[2]。现在国内外越来越重视对艾滋病合并恶性肿瘤患者的早期诊断及治疗, 以达到早发现, 早治疗, 来提高患者的生存率。大多数艾滋病合并的恶性肿瘤是由相关病毒(如 HPV 病毒可引起宫颈癌)或其他因素(如吸烟, 饮酒及辐射等)引起的, 有早期预防的可能[3]。对于已确诊患者最重要的还是早期抗肿瘤治疗和抗逆转录病毒治疗的联合应用。本文对常见的艾滋病相关肿瘤和非艾滋病定义肿瘤的发病机制、早期筛查、临床诊疗等进行综述。

2. 艾滋病相关肿瘤

2.1. 艾滋病相关卡波西肉瘤(AIDS-related KS)

2.1.1. 发病机制和早期筛查

1994 年, Chang 等[4]人发现 KS 病变中存在一种新的人类疱疹病毒[4], Kaposi 肉瘤相关疱疹病毒 [KSHV], 也称为人类疱疹病毒 8 型[HHV-8]。HHV-8 是一种既有利于血管生成又有利于细胞增殖的病毒, 这也是卡波西肉瘤的两个主要组织学特征[5]。然而, 仅 HHV-8 感染似乎不足以发展为 KS。最近发现 HHV8 编码两种新的蛋白质(免疫反应调节剂 MIR-1 和 MIR-2), 通过增加它们的内吞作用来阻止 mhc-i 类链在细胞表面的显示, 从而在病毒感染期间实现免疫逃避[6] [7]。简而言之, HIV 感染者免疫缺陷时, HHV-8 能更加轻松的逃脱免疫的追查, 使艾滋病患者更加容易合并 KS。

KSHV 病毒周期分为两种状态: 短裂解期和潜伏期, 潜伏期导致靶细胞持续感染, 并表达一组有限的基因, 包括 LANA (ORF73)、vFLIP (ORF71)、vCyclin (ORF72)、Kaposins (ORFK12)和一组 miRNAs (microRNAs, 微小核糖核酸)。其中一些蛋白质是细胞基因的类似物(flip、Cyclin D), 并在体外细胞培养中具有致癌特性。这些潜伏的蛋白质与 miRNAs 一起, 对细胞的增殖和血管的生成有着复杂的作用。它

们参与了 KS 的肿瘤发生[8] [9]。

卡波西肉瘤(KS)是一种血管增生性肿瘤, 其病变主要存在于粘膜皮肤部位, 但可能涉及所有器官和解剖部位。卡波西肉瘤病变从早期黄斑演变为斑块, 并发展为更大的结节。KS 病变可累及皮肤、口腔粘膜、淋巴结和内脏器官, 尤其是肺部和胃肠道。大多数患者都有无痛性皮肤损害, 可能有黄斑、斑块或结节样外观。病变通常局限于口腔、面部和下肢, 但也可以累及任何部位[10]。

KS 是最常见的艾滋病定义恶性肿瘤之一。艾滋病相关的 KS 最常发生在男男性行为者(MSM)感染 HIV 的男性中[11]。值得一提的是, 一项研究强调了 HHV-8 在 MSM 中较高的血清流行率, HHV-8 在唾液中的脱落有助于 HHV-8 传播[12]。这表明唾液的水平传播也可能是 HHV-8 的重要传播途径, 所以, 良好的生活卫生习惯很可能预防 HHV-8 感染, 从而在一定程度上减少 KS 的发生。

CD4+T 淋巴细胞计数与艾滋病患者患 KS 的风险成反比[13], 但多达三分之一的病例可能是在无法检测到的艾滋病毒病毒载量和 CD4+T 淋巴细胞计数超过 3×10^8 个/L 的情况下发生的[14]。这表明艾滋病患者在 CD4+T 淋巴细胞计数低的情况下, 更应该重视 KS 的早期筛查。

2.1.2. 临床诊疗

组织学活检是诊断 KS 的金标准。KS 的诊断是基于对活检组织中病毒蛋白潜伏期相关核抗原(the latency-associated nuclear antigen; LANA-1; LNA-1)的检测[15]。LANA-1 可鉴定和定位 KS 病变细胞内的 HHV-8, 是鉴别 KS 与其相似物最有价值的免疫染色技术。在评估有问题的血管增殖时, LNA-1 免疫组织化学比聚合酶链反应检测 HHV-8 更受欢迎, 因为污染的单核炎症细胞也可能携带这种疱疹病毒, 特别是在 HIV 阳性的患者中[16]。在非侵入性成像方法中, FDG-PET、热成像和激光直接成像技术(laser direct imaging: LDI)是评估 KS 病变的范围、疾病活动性以及治疗反应的有前景的工具[17]。

KS 的治疗目的包括缓解症状、预防进展、减轻相关水肿、器官损害和心理压力等, 最主要的是提高患者生存时间和生活质量。根据当前指南的建议, 及早开始抗逆转录病毒治疗可能会降低 KS 的风险, 但需要伴随着及早获得护理[18]。KS 治疗原则取决于肿瘤的亚型和受累程度。联合组合型抗逆转录病毒治疗(cART)是目前 AIDS-KS 患者治疗的首要手段。目前治疗包括局部疗法、放射治疗、手术和激光治疗、病灶内化学免疫调节剂、全身治疗等。全身治疗药物有聚乙二醇化阿霉素脂质体、紫杉醇、干扰素 α -2a 或 2b、抗血管生成药物[19]。脂质体(第一线)和紫杉醇(第二线)已成为与 cART 联合治疗 KS 的公认系统疗法, 聚乙二醇化脂质体阿霉素(PLD)和紫杉醇(PLX)是首选的全身化疗方案, PLD 作为一线治疗, PLX 作为替代方案, 中性粒细胞减少是最常见的剂量限制性毒性[20]。食品药品监督管理局(Food and Drug Administration; FDA)于 2020 年 5 月批准 pomalidomide (泊马度胺)用于 HIV 阳性(ART 引入失败后)和 HIV 阴性患者的 KS 治疗[21]。此外, 来那度胺通过了 I/II 期试验, 有希望成为新的治疗药物[22]。

当然, 为了研发新的治疗药物, 还要阐明抗病毒药物和抗肿瘤药物在 AIDS-KS 患者中的疗效及药物之间的相互作用, 因此需要进行更大规模的、进行良好的临床试验。

血浆 IL-6、IL-15、IL-2 和干扰素- α 等特定细胞因子靶向治疗在不同恶性肿瘤中的成功, 将为未来的 KSHV 治疗提供新的策略[23]。有趣的是, 一项前瞻性研究结果表明, 血浆 IL-5、IL-6 和 IP-10 水平与 HIV 相关 KS 的复发有关, 而持续检测到的 HIV 病毒载量增加了 KS 复发的风险[24]。说明这些细胞因子对于患者治疗和复发风险评估有一定的意义。

更加值得关注的是, 关于 MiRNAs (microRNAs, 微小核糖核酸)的活性调节细胞增殖、细胞死亡和肿瘤的发生, miRNAs 可能在疾病的治疗中起着至关重要的作用[25]。我们已知 KSHV 编码的 MiRNAs 在病毒致癌中发挥重要作用。其中, 我们认为 KSHV 来源的 miR-K12-1 激活 PI3K/Akt 通路启动和加速 KS 的发生发展, 从而使我们相信 miR-K12-1 可以作为 KS 诊断、治疗和预后的潜在生物标志物[26]。此外,

在 KS 异种移植小鼠模型中, miR-127-3p 的重组通过靶向体内的 Skp2 来抑制 KSHV 阳性肿瘤的生长。这些发现确认了先前未知的 miR-127-3p 在 KS 中的肿瘤抑制功能, 并证明了 miR-127-3p/Skp2 轴是 KS 的可行治疗策略[27]。因此, 我们可以认为 miRNAs 将有助于开发卡波西肉瘤患者的替代治疗方案。

2.2. 艾滋病相关非霍奇金淋巴瘤(AIDS-NHL)

2.2.1. 发病机制和早期筛查

非霍奇金淋巴瘤包括几种组织上不同的淋巴细胞恶性肿瘤亚型, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)、伯基特淋巴瘤(BL)、原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)和原发性渗出性淋巴瘤。与普通人群中的非霍奇金淋巴瘤相比, AIDS-NHL 通常出现在结外受累的更晚期疾病阶段[28]。

HIV 感染会大大增加患非霍奇金淋巴瘤(NHL)的风险。几乎所有艾滋病相关的非霍奇金淋巴瘤(AIDS-NHL)都起源于 B 细胞。AIDS-NHL 有两种主要的致病机制。第一个涉及 EB 病毒(EBV)转化的 B 细胞增殖失调, 其中 T 细胞介导的 B 细胞生长调节受损, 导致 EBV 阳性的 AIDS-NHL 亚型的形成。另一种机制涉及慢性 B 细胞激活和由此产生的促进致癌突变和易位[29] [30] [31]。

此外, 新的数据指出了艾滋病毒在促进淋巴肿大方面可能起到的直接作用。肿瘤微环境中存在的 B 细胞克隆性增强的 HIV p17 蛋白变异可能直接影响淋巴瘤的发展[32] [33], 即使在没有 EBV 混合感染的情况下也是如此[34]。并且, CD4+/CD8+比值低和 CD8+T 淋巴细胞计数高分别与 KS/NHL 风险增加有关, 尤其是当 CD4+T 淋巴细胞计数 $\geq 5 * 10^8$ 个/L 时[35]。

2.2.2. 临床诊疗

病理检查和影像学表现是艾滋病相关非霍奇金淋巴瘤(NHL)的重要诊断依据。在我国一项多中心研究中, 发现 CT 平扫和增强 CT 影像的纹理和强化程度有助于初步判断 AIDS-NHL 的类型, 若纹理均匀、中度强化则考虑 AIDS-DLBCL, 若病灶融合、纹理不均匀、轻度强化则考虑 AIDS-BL [36]。

在非霍奇金淋巴瘤的治疗中 R-CHOP 方案仍然是大多数对这些疾病的分子生物学的新见解的标准治疗, 而活性靶向分子的开发为未来提供了希望[37]。

两个历史对照系列比较了 CHOP 和 CHOP 加 HAART 治疗。这两项研究都报告了加入 HAART 后的更高的应答率和更长的生存期[38] [39]。在国外一项前瞻性研究报告中, 在化疗免疫治疗期间同时进行 CART 可以使 CD4+和 CD8+T 淋巴细胞早期免疫恢复[40]。并且, 在我国一项回顾性研究报告中, AIDS-NHL 患者普通化疗耐受度差, 且抗感染及抗病毒治疗与化疗药物间有明显相互作用, 使用分段化疗和整合酶抑制剂可提高患者的耐受度和缓解率[41]。因此, 在非霍奇金淋巴瘤的治疗中, HAART 与全身化疗相结合是安全的, 而且, CHOP 加 HAART 治疗方法导致的免疫功能下降比单独使用化疗时要温和得多[42]。

在一项回顾性研究中, 表明 CD4+T 淋巴细胞计数 $\leq 1 * 10^8$ cells/L 和不化疗是导致 AIDS-NHL 患者总生存缩短的独立危险因素。值得注意的是, 在该项研究中, 只有高危人群的患者被发现从化疗中获得了显著的好处[43]。化疗和伴随的 HAART 治疗 AR-NHL 不会导致淋巴细胞-e 亚群的长期抑制。相反, 化疗可以增加 CD4、CD8、CD19 和 CD56 细胞群的数量, 这为这些个体化疗的长期后果提供了保证[44]。

3. 非艾滋病相关肿瘤

3.1. 发病机制和早期筛查

除了艾滋病定义的癌症外, 在 HIV 感染人群中发病率增加的其他感染相关恶性肿瘤有: 霍奇金淋巴瘤(与 EBV 共同感染有关)、肝癌(在许多情况下与乙肝病毒[HBV]和丙型肝炎病毒[HCV]病毒感染有关),

以及肛门和口腔癌(与 HPV 感染有关) [45]。艾滋病病毒携带者的一些人群中吸烟率很高, 这导致肺癌和其他与吸烟有关的癌症发病率增加。艾滋病病毒感染还会增加肺炎的发病率, 而肺炎反过来又会增加该人群患肺癌的风险[46]。

由于艾滋病病毒携带者罹患癌症的风险较高, 而且往往处于癌症晚期诊断阶段, 此外, 在一项回顾性队列研究报告中, 被诊断为非小细胞肺癌患者中, HIV 阳性的人与 HIV 阴性的人相比, 总体存活率明显更差[47]。因此, 早期的筛查对这类患者的预后及治疗有益。HIV 医学协会已经为在 HIV 感染人群中筛查某些癌症类型提供了具体的、尽管有分歧的建议, 但在 HIV 感染期间进行癌症筛查的风险: 收益比尚未确定[48]。例如, 欧洲艾滋病临床协会建议对 HIV 感染者进行结肠癌、肛门癌、乳腺癌、宫颈癌和肝癌的筛查[49]。英国艾滋病协会没有关于肛门癌筛查的具体建议[50], 巴西卫生部在其指南中也没有提到结肠癌筛查[51]。世界卫生组织[52]和美国卫生与公众服务部[53]对在 HIV+妇女中筛查宫颈癌提出了具体建议, 但没有对其他癌症类型进行筛查。这可能于筛查本身的难度和实施费用有关。

根据美国预防服务工作组目前的建议, 55 岁至 80 岁、有 30 包或以上吸烟史的患者应每年进行低剂量 CT 肺癌筛查。最后, HIV 感染者应该接受适合年龄的偶发癌症筛查, 如结肠癌和乳腺癌[54]。此外, HBV 和 HPV 相关癌症可以通过接种疫苗来预防[55]。例如, 四价 HPV 疫苗 Gardasil 对 HIV 携带者, 特别是 CD4+细胞数超过 2×10^8 个/L 的人具有免疫原性[56]。CD4+/CD8+比值与肺癌、肛门癌和结肠癌呈负相关。在癌症诊断前 24 个月的低 CD4+/CD8+比率与艾滋病患者的癌症风险增加独立相关, 并可作为临床生物标记物[57]。

值得注意的是, 在一项关于亚洲 HIV 感染患者中 NADCs(非艾滋病定义癌症)的发生率及其预测因素的研究中显示: 与年龄和性别匹配的普通人群相比, 感染艾滋病毒的患者患肝癌、结肠癌和胃癌的风险更高[58]。所以, 在我国非艾滋病定义癌症的早期筛查也尤为重要。

3.2. 临床诊疗

非艾滋病相关癌症的诊断仍依靠病理学和影像学的检查结果。当前的指南强调, 患有非艾滋病定义的癌症的艾滋病病毒携带者应该接受基于相应疾病指南的标准治疗, 大多数试验的目标是预防措施, 然而, 需要对艾滋病病毒携带者和非艾滋病定义癌症患者进行最佳管理的治疗试验, 包括免疫疗法等干预措施, 以改善非艾滋病定义癌症结果。大多数关于非艾滋病定义癌症的发病率、患病率和预后的研究, 以及几乎所有关于非艾滋病定义癌症的筛查和治疗的研究, 都是在北美和西欧进行的[59]。目前尚未有相关结论被证实可以应用于临床。

在我国感染乙型或丙型肝炎病毒的人口众多, HIV 合并 HBV 或 HCV 的多重感染不在少数, 在许多情况下乙肝病毒[HBV]和丙型肝炎病毒[HCV]病毒感染与肝癌的发生有关, 所以本文特别强调一下 HIV 感染者合并 HBV/HCV 感染所致肝癌的机制及预防。发生慢性 HBV 感染的风险在 HIV 感染者中比未感染 HIV 的患者高约 3 至 6 倍[60], 一方面, HIV 产生的免疫抑制加大了慢性病毒性肝炎的风险, 增加了 HBV 或 HCV 病毒载量, 可能加速进展为肝硬化和肝癌。另一方面, 显著的肝毒性与许多抗逆转录病毒药物有关, 进一步加剧了与慢性病毒性肝炎相关的肝损伤[61]。防治 HBV/HCV 感染可以有效减少发生肝癌的风险。除了在日常生活中预防 HBV 和 HCV 的感染, 对于已感染者, 还应注意多重感染的抗病毒的治疗。2021 版中国艾滋病诊疗指南[62]建议, 只要无抗 HIV 暂缓治疗的指征, 均建议尽早启动 ART(无论 CD4+T 淋巴细胞计数水平如何)。所以, HIV/HBV 合并感染者应同时治疗两种病毒, 包括两种抗 HBV 活性的药物(用两种药物以避免诱导 HIV 对核苷类药物耐药性的产生), ART 方案核苷类药物选择推荐 TDF(或 TAF)+3TC(或 FTC)等。此外, 治疗过程中还需对 HBV 相关指标, 如 HBV DNA 定量、肝脏影像学、HBV 耐药等进行监测, 警惕肝细胞癌的发生。当然, HIV 合并 HCV 感染者同样需要 ART 治疗。

应当注意 CD4+T 淋巴细胞计数 $< 2 * 10^8$ 个/L 时, 推荐先启动 ART, 待免疫功能得到一定程度恢复后再适时开始抗 HCV 治疗。但是, 三重感染(HIV/HBV/HCV)患者必须在包含抗 HBV 活性药物的 ART 方案治疗稳定后再开始直接抗 HCV 病毒药(direct-acting antiviral agents, DAAs)治疗[62]。

4. 总结

全球艾滋病感染者 HAART 治疗进行的同时, 让艾滋病感染者面临了高龄化的患癌风险。使相关艾滋病肿瘤和非相关艾滋病肿瘤成为目前艾滋病患者的一大死亡危险因素。总结本文, 艾滋病患者罹患肿瘤的因素包括 HIV 病毒本身的毒性, 免疫重建的影响, 相关炎症因素等。此外, 影响肿瘤形成的因素还包括缺氧、氧化应激、病毒混合感染、表观遗传修饰、免疫抑制和高血糖[63] [64]。当然, 在未来的这些研究中, 解决潜在的混杂因素也是重要的, 包括一些可改变的生活方式因素, 如烟草的使用[65]。所以, 预防艾滋病合并肿瘤的发生, 限制以上因素至关重要。同时, 监测 CD4+T 细胞的计数对警惕肿瘤的发生是必要的, 未来对艾滋病患者的定期肿瘤筛查是一大重点。此外, 对于此类患者的治疗方案的未来研究, 需要传染病和肿瘤科医生以及药物研发者之间密切合作, 来解决抗逆转录病毒治疗和抗肿瘤治疗之间潜在的药物相互作用。但是耗费的人力、物力以及艾滋病患者心理上的抗拒依旧是未来此类研究的主要障碍。艾滋病合并肿瘤的相关流行病学数据调查和相关试验的进行, 有利于提高患者的生存时间和生活质量。因此, 未来相关研究的开展至关重要。

基金项目

“十三五”艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技重大专项(2017ZX10202102-004-001)。

参考文献

- [1] 张维, 李奇穗, 邓长刚, 黄薇, 孙艳雨, 袁婧. 重庆地区 HIV 感染者和 AIDS 患者合并恶性肿瘤疾病谱分析[J]. 中国预防医学杂志, 2021, 22(10): 752-756.
- [2] 甘清鑫, 刘晋新. 艾滋病合并恶性肿瘤[J]. 新发传染病电子杂志, 2016, 1(1): 53-55.
- [3] Goncalves, P.H., Montezuma-Rusca, J.M., Yarchoan, R. and Uldrick, T.S. (2016) Cancer Prevention in HIV-Infected Populations. *Seminars in Oncology*, **43**, 173-188. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2015.09.011>
- [4] Chang, Y., Cesarman, E., Pessin, M.S., et al. (1994) Identification of Herpesvirus-Like DNA Sequences in AIDS-Associated Kaposi's Sarcoma. *Science*, **266**, 1865-1869. <https://doi.org/10.1126/science.7997879>
- [5] Dupin, N. (2020) Update on Oncogenesis and Therapy for Kaposi Sarcoma. *Current Opinion in Oncology*, **32**, 122-128. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000601>
- [6] Coscoy, L. and Ganem, D. (2000) Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Encodes Two Proteins That Block Cell Surface Display of MHC Class I Chains by Enhancing Their Endocytosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **97**, 8051-8056. <https://doi.org/10.1073/pnas.140129797>
- [7] Coscoy, L., Sanchez, D.J. and Ganem, D. (2001) A Novel Class of Herpesvirus-Encoded Membrane-Bound E3 Ubiquitin Ligases Regulates Endocytosis of Proteins Involved in Immune Recognition. *Journal of Cell Biology*, **155**, 1265-1273. <https://doi.org/10.1083/jcb.200111010>
- [8] Karabajakian, A., Ray-Coquard, I. and Blay, J.Y. (2022) Molecular Mechanisms of Kaposi Sarcoma Development. *Cancers*, **14**, Article No. 1869. <https://doi.org/10.3390/cancers14081869>
- [9] Jary, A., Veyri, M., Gothland, A., et al. (2021) Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus, the Etiological Agent of All Epidemiological Forms of Kaposi's Sarcoma. *Cancers*, **13**, Article No. 6208. <https://doi.org/10.3390/cancers13246208>
- [10] Vangipuram, R. and Tyring, S.K. (2019) AIDS-Associated Malignancies. In: Meyers, C., Ed., *HIV/AIDS-Associated Viral Oncogenesis. Cancer Treatment and Research*, Vol. 177, Springer, Cham, 1-21. https://doi.org/10.1007/978-3-030-03502-0_1
- [11] Royse, K.E., El Chaer, F., Amirian, E.S., et al. (2017) Disparities in Kaposi Sarcoma Incidence and Survival in the United States: 2000-2013. *PLOS ONE*, **12**, e0182750. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182750>
- [12] Jary, A., Gothland, A., Palich, R., et al. (2021) Poppers, by Inducing HHV-8 Virion Production, Can Act as a Promoter

- for HHV-8 Transmission in Men Who Have Sex With Men. *Open Forum Infectious Diseases*, **8**, Article ID: ofab166. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab166>
- [13] Lodi, S., Guiguet, M., Costagliola, D., *et al.* (2010) Kaposi Sarcoma Incidence and Survival among HIV-Infected Homosexual Men after HIV Seroconversion. *Journal of the National Cancer Institute*, **102**, 784-792. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq134>
- [14] Maurer, T., Ponte, M. and Leslie, K. (2007) HIV-Associated Kaposi's Sarcoma with a High CD4 Count and a Low Viral Load. *New England Journal of Medicine*, **357**, 1352-1353. <https://doi.org/10.1056/NEJMc070508>
- [15] Schneider, J.W. and Dittmer, D.P. (2017) Diagnosis and Treatment of Kaposi Sarcoma. *American Journal of Clinical Dermatology*, **18**, 529-539. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0270-4>
- [16] Radu, O. and Pantanowitz, L. (2013) Kaposi Sarcoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **137**, 289-294. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0101-RS>
- [17] Dupin, N., Jary, A., Boussouar, S., *et al.* (2021) Current and Future Tools for Diagnosis of Kaposi's Sarcoma. *Cancers*, **13**, Article No. 5927. <https://doi.org/10.3390/cancers13235927>
- [18] Grabar, S. and Costagliola, D. (2021) Epidemiology of Kaposi's Sarcoma. *Cancers*, **13**, Article No. 5692. <https://doi.org/10.3390/cancers13225692>
- [19] Lebbe, C., Garbe, C., Stratigos, A.J., *et al.* (2019) Diagnosis and Treatment of Kaposi's Sarcoma: European Consensus-Based Interdisciplinary Guideline (EDF/EADO/EORTC). *European Journal of Cancer*, **114**, 117-127. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.036>
- [20] Reid, E., Suneja, G., Ambinder, R.F., *et al.* (2019) AIDS-Related Kaposi Sarcoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **17**, 171-189. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0100>
- [21] Ramaswami, R., Polizzotto, M.N., Lurain, K., *et al.* (2022) Safety, Activity, and Long-term Outcomes of Pomalidomide in the Treatment of Kaposi Sarcoma among Individuals with or without HIV Infection. *Clinical Cancer Research*, **28**, 840-850. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3364>
- [22] Reid, E.G., Shimabukuro, K.A., Moore, P., *et al.* (2022) AMC-070: Lenalidomide Is Safe and Effective in HIV-Associated Kaposi Sarcoma. *Clinical Cancer Research*, **28**, 2646-2656. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0645>
- [23] Alomari, N. and Totonchy, J. (2020) Cytokine-Targeted Therapeutics for KSHV-Associated Disease. *Viruses*, **12**, Article No. 1097. <https://doi.org/10.3390/v12101097>
- [24] Ngalamika, O., Mukasine, M.C., Kawimbe, M. and Vally, F. (2021) Viral and Immunological Markers of HIV-Associated Kaposi Sarcoma Recurrence. *PLOS ONE*, **16**, e0254177. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254177>
- [25] Tuncer, S.B., Celik, B., Akdeniz Odemis, D., *et al.* (2022) MiRNA Sequence Analysis in Patients with Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus. *Pathology and Oncology Research*, **28**, Article ID: 1610055. <https://doi.org/10.3389/pore.2022.1610055>
- [26] Huang, X., Rao, W., Wang, C., *et al.* (2022) Kaposi's Sarcoma-Associated Herpes Virus-Derived microRNA K12-1 Over-Activates the PI3K/Akt Pathway to Facilitate Cancer Progression in HIV-Related Gastrointestinal Kaposi's Sarcoma. *SLAS Discovery*, **27**, 258-265. <https://doi.org/10.1016/j.slasd.2022.04.001>
- [27] Lee, S.M., Kaye, K.M. and Slack, F.J. (2021) Cellular microRNA-127-3p Suppresses Oncogenic Herpesvirus-Induced Transformation and Tumorigenesis via Down-Regulation of SKP2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **118**, e2105428118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2105428118>
- [28] Re, A., Cattaneo, C. and Rossi, G. (2019) HIV and Lymphoma: From Epidemiology to Clinical Management. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, **11**, e2019004. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2019.004>
- [29] Epeldegui, M., Widney, D.P. and Martínez-Maza, O. (2006) Pathogenesis of AIDS Lymphoma: Role of Oncogenic Viruses and B Cell Activation-Associated Molecular Lesions. *Current Opinion in Oncology*, **18**, 444-448. <https://doi.org/10.1097/01.cco.0000239882.23839.e5>
- [30] Epeldegui, M., Vendrame, E. and Martínez-Maza, O. (2010) HIV-Associated Immune Dysfunction and Viral Infection: Role in the Pathogenesis of AIDS-Related Lymphoma. *Immunologic Research*, **48**, 72-83. <https://doi.org/10.1007/s12026-010-8168-8>
- [31] Epeldegui, M. and Hussain, S.K. (2020) The Role of Microbial Translocation and Immune Activation in AIDS-Associated Non-Hodgkin Lymphoma Pathogenesis: What Have We Learned? *Critical Reviews™ in Immunology*, **40**, 41-51. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2020033319>
- [32] Dolcetti, R., Giagulli, C., He, W., *et al.* (2015) Role of HIV-1 Matrix Protein P17 Variants in Lymphoma Pathogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **112**, 14331-14336.

- <https://doi.org/10.1073/pnas.1514748112>
- [33] Dolcetti, R., Gloghini, A., Caruso, A. and Carbone, A. (2016) A Lymphomagenic Role for HIV beyond Immune Suppression? *Blood*, **127**, 1403-1409. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-681411>
- [34] Caccuri, F., Muraro, E., Gloghini, A., *et al.* (2019) Lymphomagenic Properties of a HIV p17 Variant Derived from a Splenic Marginal Zone Lymphoma Occurred in a HIV-Infected Patient. *Hematological Oncology*, **37**, 176-184. <https://doi.org/10.1002/hon.2562>
- [35] Caby, F., Guiguet, M., Weiss, L., *et al.* (2021) CD4/CD8 Ratio and the Risk of Kaposi Sarcoma or Non-Hodgkin Lymphoma in the Context of Efficiently Treated Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: A Collaborative Analysis of 20 European Cohort Studies. *Clinical Infectious Diseases*, **73**, 50-59. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1137>
- [36] 李雪芹, 潘子昂, 郑梅竹, 刘晋新, 施欲新, 王杏, 李莉, 叶雯, 胡天丽, 夏爽, 李宏军. 艾滋病合并弥漫大 B 细胞淋巴瘤和艾滋病合并伯基特淋巴瘤的临床影像特征[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(12): 2532-2536.
- [37] Kesavan, M., Eyre, T.A. and Collins, G.P. (2019) Front-Line Treatment of High Grade B Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Current Hematologic Malignancy Reports*, **14**, 207-218. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00518-8>
- [38] Navarro, J.-T., Ribera, J.-M., Oriol, A., *et al.* (2001) Influence of Highly Active Anti-Retroviral Therapy on Response to Treatment and Survival in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome-Related Non-Hodgkin's Lymphoma Treated with Cyclophosphamide, Hydroxydoxorubicin, Vincristine and Prednisone. *British Journal of Haematology*, **112**, 909-915. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02656.x>
- [39] Vaccher, E., Spina, M., di Gennaro, G., *et al.* (2001) Concomitant Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Chemotherapy plus Highly Active Antiretroviral Therapy in Patients with Human Immunodeficiency Virus-Related, Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer*, **91**, 155-163. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010101\)91:1<155::AID-CNCR20>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010101)91:1<155::AID-CNCR20>3.0.CO;2-B)
- [40] Tan, C.R.C., Barta, S.K., Lee, J., *et al.* (2018) Combination Antiretroviral Therapy Accelerates Immune Recovery in Patients with HIV-Related Lymphoma Treated with EPOCH: A Comparison within One Prospective Trial AMC034. *Leukemia & Lymphoma*, **59**, 1851-1860. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1403597>
- [41] 赵涵, 张坚生, 陈志敏, 刘波, 廖宝林, 蔡卫平, 何浩岚. 艾滋病相关非霍奇金淋巴瘤 38 例治疗及预后分析[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(10): 902-906.
- [42] Stebbing, J., Marvin, V. and Bower, M. (2004) The Evidence-Based Treatment of AIDS-Related Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Treatment Reviews*, **30**, 249-253. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2003.12.004>
- [43] Li, X., Pan, Z., Wang, X., *et al.* (2021) Prognostic Nomogram Incorporating Radiological Features for Predicting Overall Survival in Patients with AIDS-Related Non-Hodgkin Lymphoma. *Chinese Medical Journal*, **135**, 70-78. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001785>
- [44] Bower, M., Stebbing, J., Tuthill, M., *et al.* (2008) Immunologic Recovery in Survivors Following Chemotherapy for AIDS-Related Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood*, **111**, 3986-3990. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-115659>
- [45] Hernández-Ramírez, R.U., Shiels, M.S., Dubrow, R. and Engels, E.A. (2017) Cancer Risk in HIV-Infected People in the USA from 1996 to 2012: A Population-Based, Registry-Linkage Study. *The Lancet HIV*, **4**, e495-e504. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30125-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30125-X)
- [46] Shebl, F.M., Engels, E.A., Goedert, J.J. and Chaturvedi, A.K. (2010) Pulmonary Infections and Risk of Lung Cancer among Persons with AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **55**, 375-379. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181eef4f7>
- [47] Smith, D.M., Salters, K.A., Eyawo, O., *et al.* (2004) Mortality among People Living with HIV/AIDS with Non-Small-Cell Lung Cancer in the Modern HAART Era. *AIDS Care*, **30**, 936-942. <https://doi.org/10.1080/09540121.2018.1434120>
- [48] da Silva Neto, M.M., Brites, C. and Borges, Á.H. (2020) Cancer during HIV Infection. *APMIS*, **128**, 121-128. <https://doi.org/10.1111/apm.13020>
- [49] European AIDS Clinical Society (2019) European Guidelines for Treatment of HIV-Infected Adults in Europe.
- [50] British HIV Association (2019) BHIVA Guidelines for the Routine Investigation and monitoring of Adult HIV-1-Positive Individuals. <https://www.bhiva.org/file/DqZbRxfzIYtLg/Monitoring-Guidelines.pdf>
- [51] Brazilian Ministry of Health (2018) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. (In Portuguese)
- [52] World Health Organization (2017) Consolidated Guideline on Sexual and Reproductive Health and Rights of Women Living with HIV. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254885/9789241549998-eng.pdf?sequence=1>
- [53] Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines

for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV.

- [54] Yarchoan, R. and Uldrick, T.S. (2018) HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *New England Journal of Medicine*, **378**, 1029-1041. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615896>
- [55] Lowy, D.R. and Schiller, J.T. (2006) Prophylactic Human Papillomavirus Vaccines. *Journal of Clinical Investigation*, **116**, 1167-1173. <https://doi.org/10.1172/JCI28607>
- [56] Wilkin, T., Lee, J.Y., Lensing, S.Y., *et al.* (2010) Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Men. *The Journal of Infectious Diseases*, **202**, 1246-1253. <https://doi.org/10.1086/656320>
- [57] Castilho, J.L., Bian, A., Jenkins, C.A., *et al.* (2022) CD4/CD8 Ratio and Cancer Risk among Adults with HIV. *Journal of the National Cancer Institute*, **114**, 854-862. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac053>
- [58] Nagata, N., Nishijima, T., Niikura, R., *et al.* (2018) Increased Risk of Non-AIDS-Defining Cancers in Asian HIV-Infected Patients: A Long-Term Cohort Study. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 1066. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4963-8>
- [59] Chiao, E.Y., Coghill, A., Kizub, D., *et al.* (2021) The Effect of Non-AIDS-Defining Cancers on People Living with HIV. *The Lancet Oncology*, **22**, e240-e253. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00137-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00137-6)
- [60] Lascar, R.M., Lopes, A.R., Gilson, R.J., *et al.* (2005) Effect of HIV Infection and Antiretroviral Therapy on Hepatitis B Virus (HBV)—Specific T Cell Responses in Patients Who Have Resolved HBV Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, **191**, 1169-1179. <https://doi.org/10.1086/428502>
- [61] Hu, J., Liu, K. and Luo, J. (2019) HIV-HBV and HIV-HCV Coinfection and Liver Cancer Development. *Cancer Research and Treatment*, **177**, 231-250. https://doi.org/10.1007/978-3-030-03502-0_9
- [62] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021 年版) [J]. 协和医学杂志, 2021, 39(12): 715-735.
- [63] Ye, F., Zeng, Y., Sha, J., *et al.* (2016) High Glucose Induces Reactivation of Latent Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus. *Journal of Virology*, **90**, 9654-9663. <https://doi.org/10.1128/JVI.01049-16>
- [64] Aneja, K.K. and Yuan, Y. (2017) Reactivation and Lytic Replication of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus: An Update. *Frontiers in Microbiology*, **8**, Article No. 613. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00613>
- [65] Pettit, A.C., Giganti, M.J., Ingle, S.M., *et al.* (2018) Increased Non-AIDS Mortality among Persons with AIDS-Defining Events after Antiretroviral Therapy Initiation. *Journal of the International AIDS Society*, **21**, e25031. <https://doi.org/10.1002/jia2.25031>