

Linfomas del tubo digestivo y glándulas anexas en pacientes con SIDA. Serie de casos

Marcelo Corti,¹ María F Villafañe Fioti,¹ Daniel Lewi,² Ricardo Schtirbu,¹ Marina Narbaitz,³ Marcela de Dios Soler³

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:190-196

Resumen

Introducción: el linfoma no Hodgkin (LNH) es la segunda neoplasia más frecuente en pacientes con SIDA. Una de las principales características de los LNH asociados con el SIDA es la alta frecuencia de compromiso extranodal, incluyendo el tracto gastrointestinal, como manifestación inicial de la neoplasia. **Métodos:** se analizaron de manera retrospectiva las características epidemiológicas, clínicas, virológicas, inmunológicas e histopatológicas de 8 pacientes con diagnóstico de linfomas del tracto gastrointestinal y glándulas anexas (hígado y parótida) asistidos en la División de VIH/SIDA del Hospital de Enfermedades Infecciosas F J Muñiz de Buenos Aires, Argentina, entre enero de 1997 y diciembre de 2004. Todos los pacientes fueron evaluados por tomografía computarizada y examen de la médula ósea, además de los exámenes endoscópicos de diagnóstico. **Resultados:** todos los pacientes fueron varones; 4 eran heterosexuales, 2 homosexuales, uno hemofílico y uno adicto a drogas endovenosas. Tres pacientes presentaron coinfección por el virus de la hepatitis C. La mediana de edad fue de 42 años y la mediana de linfocitos T CD4⁺ fue de 87 células/uL al momento del diagnóstico de la neoplasia. Ningún paciente recibía TARGA al momento del diagnóstico del linfoma. La incidencia global de linfomas (primarios del sistema nervioso central, no Hodgkin sistémicos y de Hodgkin) durante el período de estudio fue de 2,9% (54 casos); 17 pacientes (32%) tuvieron diagnóstico de LNH sistémicos; 10 (58,8%) de ellos tuvieron presentación extranodal al momento del inicio de las mani-

festaciones clínicas y 8 (80%) comprometieron el tubo digestivo y las glándulas anexas (parótida, cavum, esófago, estómago, duodeno, colon derecho en 2 casos e hígado en el restante), como LNH primarios, de alto grado y de fenotipo "B". Todos los pacientes presentaron síntomas "B" al momento del diagnóstico. De acuerdo con los criterios de estadificación de Lugano, 4 se encontraban en el estadio I, 2 pertenecían al IIa y uno al III y al IV, respectivamente. El linfoma de duodeno fue el único de tipo Burkitt en esta serie y se detectó el genoma del virus de Epstein-Barr en las muestras de biopsias del tumor, así como también en el que comprometió el hígado. Cuatro pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia sistémica más factor estimulante de colonias de granulocitos y TARGA; 2 de ellos (cavum y uno de los de colon) tienen una supervivencia prolongada con reconstitución inmune luego de 5 y 6 años del diagnóstico, respectivamente. La mediana de supervivencia de los pacientes tratados con TARGA más quimioterapia fue de 33 meses. La mediana de supervivencia de los otros pacientes fue de 90 días. **Conclusión:** los LNH del tracto gastrointestinal son una grave complicación de la enfermedad VIH/SIDA avanzada. El diagnóstico precoz seguido del tratamiento combinado de quimioterapia más TARGA mejora el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes.

Summary

Non-Hodgkin's lymphomas of the digestive tract and anexal glands in AIDS patients

Background: Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is the second most common neoplasm among patients with AIDS. One of the major clinical characteristics of AIDS-associated NHL is the high frequency of extranodal involvement, including the gastrointestinal tract, at initial presentation. **Methods:** From January 1997 to December 2004, 8 cases of NHL of the digestive tract and anexal glands (liver and parotid gland)

¹ Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco Javier Muñiz.

² Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.

³ Academia Nacional de Medicina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Marcelo Corti

Puan 381 2° C 1406CQG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
E-mail: marcelocorti@fibertel.com.ar

were observed at the HIV/AIDS division of the Infectious Diseases F J Muñoz Hospital from Buenos Aires, Argentina. All patients were staged by computed tomography scanning and bone marrow examination, in addition to the endoscopic evaluation. **Results:** All patients were males; 4 were heterosexual, 2 homosexual, and 1 were a hemophilic and an intravenous drug abuser. The median age was 42 years and the median CD4 T cell count was 87 cells/ μ L at the time of the diagnosis of neoplasm. No patient was receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) at lymphoma diagnosis. The global incidence of AIDS-associated lymphomas (central nervous system lymphomas, non-Hodgkin lymphomas and Hodgkin lymphoma) during the time of study was 2,9% (54 cases); 17 patients (32%) had diagnosis of systemic NHL; 10 (58,8%) of them were extranodal at the onset of clinical symptoms and 8 (80%) involvement the digestive tract and aneal glands (parotid gland, cavum, esophagus, stomach, duodenum, the right colon in 2 patients and the liver), as primary NHL of high grade and "B" phenotype. All patients presented "B" symptoms at the time of diagnosis. Primary duodenal lymphoma was the only Burkitt lymphoma of this serie and we detected the Epstein-Barr virus genome in the biopsy smears of this tumor and in the hepatic lymphoma. Four patients were treated with systemic chemotherapy with granulocitic growth factor support plus highly active antiretroviral therapy (HAART); 2 of them (cavum and one of the colon) had a prolonged survival with immune reconstitution during 5 and 6 years, respectively, after the diagnosis. The median survival of the patients, which received HAART plus chemotherapy, was 33 months. The median survival of the others patients was 90 days. **Conclusion:** NHL of the gastrointestinal tract is a severe complication of advanced HIV/AIDS disease. Early diagnosis followed by chemotherapy plus HAART are necessary to improve the prognosis and the survival of these patients.

Index (palabras claves): AIDS, HIV, Lymphoma, Digestive tract.

Después del sarcoma de Kaposi, los linfomas representan la neoplasia más frecuente en pacientes con SIDA. Se trata, por lo general, de tumores de células B, de alto grado de malignidad y con frecuencia asociadas en su patogenia con el virus de Epstein-Barr (VEB).

La relación entre linfomas no Hodgkin (LNH) y tracto gastrointestinal ha sido bien establecida en

numerosos trabajos. Si bien son tumores infrecuentes, su incidencia ha aumentado en los últimos años.¹⁻³ El estómago y el intestino delgado son los órganos más comúnmente afectados.^{4,5} En los pacientes con SIDA el comportamiento clínico y el aspecto histopatológico de estas lesiones demuestra que, en la mayoría de los casos, se trata de linfomas primarios del tubo digestivo.

El objetivo del presente trabajo fue analizar de manera retrospectiva las características epidemiológicas, clínicas, inmunológicas e histopatológicas de 8 pacientes con SIDA y linfomas de tubo digestivo, asistidos en el Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñoz de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, en Argentina, entre enero de 1997 y diciembre de 2004.

Materiales y métodos

Se evaluaron en forma retrospectiva las características epidemiológicas, las manifestaciones clínicas, las comorbilidades (infección por virus de hepatitis C), el estadio de la enfermedad neoplásica, los tipos histológicos predominantes, la detección del DNA del VEB mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) e hibridización *in situ* (HIS) en muestras de tejido y la supervivencia a partir del momento del diagnóstico de 8 pacientes con SIDA y linfomas del tubo digestivo y glándulas anexas, asistidos entre enero de 1997 y diciembre de 2004 en el Hospital de Enfermedades Infecciosas F J Muñoz de Buenos Aires, Argentina.

Para evaluar la extensión de la enfermedad neoplásica al momento del diagnóstico todos los pacientes fueron sometidos a tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, y punción biopsia de médula ósea.

La detección del genoma del VEB en las muestras de biopsias se efectuó mediante las técnicas de IHQ e HIS. La técnica de IHQ se llevó a efecto por método indirecto con técnica de Streptavidina-biotina-peroxidasa, utilizando el anticuerpo primario contra la proteína latente de membrana asociada al VEB (LMP-1), (CS.1-4-DAKO) y utilizando diaminobencidina como cromógeno de localización. Para la detección de los ARN del VEB (EBERs) por HIS se utilizó una sonda PNA complementaria, conjugada con fluoresceína (DAKO) e incubando a posteriori los cortes con un anticuerpo antifluoresceína conjugado con fosfatasa alcalina y 5-bromo-4-cloro-3-indolylphosphato nitrosoluble tetrasodio como cromógeno.⁶

Resultado

Durante el período de estudio se diagnosticaron 54 casos de linfomas asociados con el SIDA. La incidencia global fue del 2,9%. Dieciocho (33%) fueron linfomas primarios del sistema nervioso central;⁷ 17 (32%) fueron LNH sistémicos y 19 (35%) fueron linfomas de Hodgkin (LH).⁸ De los 17 pacientes con LNH sistémicos, 10 (58,8%) tuvieron presentación extranodal al momento del diagnóstico de la neoplasia. Ocho de éstos (80%) presentaron compromiso del tubo digestivo y glándulas anexas.⁹⁻¹¹ Todos eran varones, 4 heterosexuales, 2 homosexuales, 1 hemofílico y 1 adicto intravenoso. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 42 años y la mediana de linfocitos T CD4+ fue de 87 cél/µL.

Las localizaciones fueron parótida (1), cavum (1) (figura 1), esófago (1) (figura 2), estómago (1); duodeno (1), colon derecho (2) e hígado (1). Desde el punto de vista histológico todos fueron linfomas primarios del tubo digestivo, de grandes células, de fenotipo B y de alto grado, con un caso de linfoma de Burkitt (duodeno). De acuerdo con los criterios de estadificación de Lugano, 4 se encontraban en el estadio I, 2 pertenecían al IIa y uno al III y al IV, respectivamente.

Todos los pacientes tenían síntomas B al momento del diagnóstico de la neoplasia y ninguno había recibido terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) hasta ese momento. Desde el punto de vista clínico, los linfomas de glándulas anexas se presentaron como una voluminosa masa palpable (parótida) y como grandes masas ocupantes hepáticas. En relación con los síntomas directamente relacionados con el compromiso del tubo digestivo, en el

Figura 1. Tomografía computarizada que muestra ocupación parcial de la luz del cavum por una masa con densidad de partes blandas.

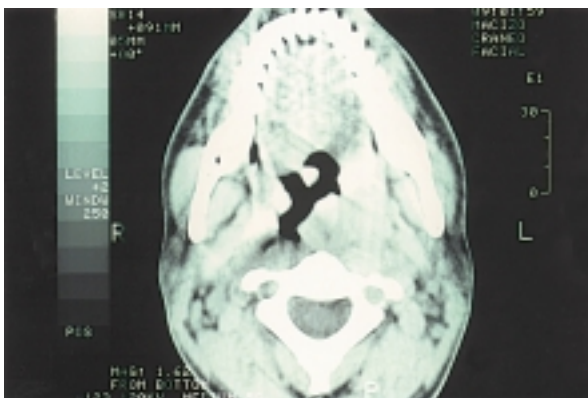


Figura 2. Fibroendoscopia digestiva alta: masa pseudo-polipoideas en la segunda porción del duodeno.



tumor de esófago el motivo de consulta fue la disfagia, en los de estómago y duodeno el dolor abdominal, y los 2 de colon derecho requirieron cirugía, en un paciente por un cuadro de abdomen agudo con masa palpable, y en el otro por un cuadro suboclusivo con invaginación intestinal como forma de presentación de la neoplasia.

En 6 pacientes se pudo efectuar la detección del genoma del VEB en el material obtenido por biopsia. La IHQ y la HIS resultaron positivas en el linfoma primario de duodeno tipo Burkitt (figura 3) y en la localización hepática. (figura 4)

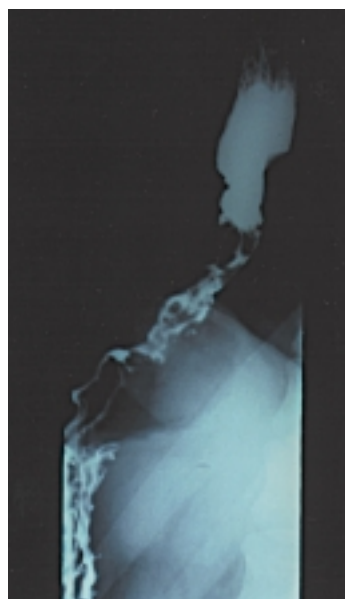


Figura 3. Radiografía contrastada de esófago que permite observar imagen infiltrativa ulcerada a nivel del tercio medio e inferior del órgano.

Cuatro pacientes fueron tratados con quimioterapia sistémica con esquemas de CHOP al 100%, incluyendo ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona más

Figura 4. Ecografía abdominal: lesión hipoeoica en lóbulo izquierdo.



factor estimulante de colonias de granulocitos y TARGA. La mediana de supervivencia de los pacientes que recibieron tratamiento antineoplásico y TARGA fue de 33 meses. Dos de ellos (cavum y 1 de colon derecho) tienen una supervivencia libre de enfermedad y reconstitución inmune luego de 5 y 6 años del diagnóstico, respectivamente. Ninguno recibió tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 por tratarse de pacientes con leuconopenia asociada con su enfermedad de base. La mediana de supervivencia de los otros pacientes que por su estado clínico sólo recibieron tratamiento de sostén o no alcanzaron a completar los ciclos de quimioterapia fue de 90 días.

Discusión

Los LNH son neoplasias que se observan con mayor frecuencia en pacientes infectados por el VIH y ya se incluyeron como enfermedad marcadora del SIDA desde 1985. El riesgo de padecer estas neoplasias es 100 veces mayor en los pacientes con SIDA en comparación con la población general.¹² Además, estos tumores se asocian con una importante morbilidad y mortalidad en estos enfermos. Con la generalización del uso de la TARGA se ha modificado la incidencia, la historia natural y el pronóstico de varias infecciones oportunistas y neoplasias en los pacientes con infección por VIH y SIDA. En relación con los LNH, la reducción en la incidencia no ha sido igual para todas las variedades clínico-patológicas. En este sentido, mientras se observa una disminución significativa en la incidencia de LPSNC, incluso en nuestro país,^{7,13-15} no se ha comprobado tal reducción en los LNH sistémicos.¹⁶

En el tubo digestivo pueden encontrarse linfomas de bajo grado originados en el MALT (tejido linfoido asociado a mucosas), con localización predominante en el estómago y asociados en su patogenia con la infección por *Helicobacter pylori* y también linfomas de alto grado, entre los cuales se incluyen los linfomas difusos de grandes células también llamados linfomas no MALT, que son los que predominan en los pacientes con SIDA. Estos últimos representaron la totalidad de los analizados en esta serie. La definición de tumores primarios incluye las siguientes condiciones: involucrar el tubo digestivo, ausencia de adenopatías periféricas palpables y ausencia de compromiso mediastinal.

Después del sistema nervioso central el sitio más frecuente de compromiso extranodal de los LNH en pacientes con SIDA es el tracto gastrointestinal, seguido de la médula ósea.¹⁷⁻²⁰ En nuestra serie, de 17 pacientes con LNH sistémicos, 8 (47%) involucraron el tubo digestivo. Estos tumores muestran un marcado predominio en hombres y en adictos intravenosos, y se presentan a edades más tempranas en comparación con la población general con máxima incidencia entre los 30 y 40 años.²¹ En nuestra cohorte todos fueron varones, la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 42 años, pero la conducta de riesgo más frecuente para la infección por VIH fueron las relaciones heterosexuales, lo que podría reflejar las características de la epidemia en la Argentina durante los últimos años. El riesgo de desarrollar un LNH se correlaciona fuertemente, aunque no exclusivamente con el nivel de linfocitos T CD4+. La mayoría de los pacientes ya tiene diagnóstico de SIDA al momento de la aparición de la neoplasia y el recuento de linfocitos T CD4+ es menor a 200 células/μL. La mediana de linfocitos T CD4+ en nuestra muestra fue de 87 células/μL y ninguno había recibido TARGA hasta el diagnóstico de la neoplasia. La clasificación de Kiel, más utilizada en Europa, divide a los linfomas con un criterio fundamentalmente histológico en B y T. En esta serie que se presenta todos fueron LNH de fenotipo B y de alto grado, como es habitual en los pacientes con SIDA. Si bien los linfomas T también se presentan con mayor incidencia en esta población, en nuestra casuística no encontramos pacientes con este fenotipo.

Más del 80% presentan, además de la sintomatología digestiva atribuible a la neoplasia, síntomas B al momento de la consulta (100% en nuestra serie), incluyendo fiebre inexplicada, sudores nocturnos y pérdida de peso, en comparación con alrededor del 60% de la población general.²³⁻²⁵ La presencia de sín-

tomas B se superpone con los de algunas infecciones oportunistas que pueden afectar a estos pacientes, y este hecho puede ser motivo de retraso en el diagnóstico de la neoplasia.²⁵ El frecuente compromiso extranodal y especialmente del tubo digestivo obliga a incluir a estas neoplasias en el diagnóstico diferencial de la patología de este aparato. El estudio endoscópico y las biopsias son la base del diagnóstico. El estómago es en Occidente la localización más frecuente de los LNH extranodales y representa el 5% de las neoplasias gástricas. Sin embargo, en esta serie sólo un paciente tuvo esta localización, en tanto se diagnosticaron 2 neoplasias con localización en colon y ninguna en intestino delgado.

En relación con la patogenia, la asociación con el VEB es menor en los LNH sistémicos en comparación con los LPSNC y con los LH de los pacientes con SIDA. El genoma del VEB se detecta por HIQ e HIS en 30%-50% de los casos de LNH sistémicos,^{26,27} y en nuestra casuística este hallazgo alcanzó el 33%.

El papel de la coinfección por virus de la hepatitis C (VHC) en la patogenia de los LNH es controversial. Sofi Duberg²⁸ y col evaluaron 27.150 pacientes con infección por VHC durante 10 años (1990-2000). Los autores comprobaron un riesgo significativamente incrementado de desarrollar LNH y mieloma múltiple, especialmente en aquellos con más de 15 años de evolución de la infección por VHC.²⁹⁻³¹ En nuestra serie, solo 3 de los 7 pacientes en quienes se efectuó el estudio serológico presentaron anticuerpos contra el VHC.

La mediana de supervivencia de estos pacientes es de 5 a 11 meses y sólo de un 10% a un 20% presentan una sobrevida libre de enfermedad mayor a 2 años,^{32,33} significativamente más corta que en la población general con linfomas de tipo histológico comparable. La severa inmunodeficiencia que presentan la mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico de la neoplasia y el bajo índice de Karnofsky se correlacionaron con este pobre pronóstico.³⁴ Sin embargo, en la era de la TARGA la evolución y el pronóstico de los LNH se ha modificado en sentido favorable. Como ya se dijo, la incidencia, en especial en relación con los LPSNC, ha disminuido. Luego, las características clínicas se asemejan cada vez más a las observadas en la población no inmunodeprimida.¹⁶ Finalmente, evidencias más recientes han demostrado que los pacientes que reciben TARGA y presentan respuesta virológica e inmunológica a la misma, tienen un pronóstico significativamente mejor que el resto.³⁵⁻³⁷ En nuestra serie, la mediana de supervivencia de los pacientes que recibieron tratamiento específico y TARGA fue de 33 meses. Dos de ellos (1 de cavum y 1 de colon) tienen más de 5 años de supervivencia sin recaídas y se encuentran en la etapa de reconstitución inmunológica asociada a la TARGA.

Si bien los linfomas del tubo digestivo son raros, en los pacientes con SIDA el diagnóstico debe considerarse en aquellos que presentan fiebre, pérdida de peso y dolor abdominal con o sin hemorragia digestiva y hallazgos endoscópicos de masas tumorales, pólipos o

Características epidemiológicas y clínicas en 8 pacientes con SIDA y linfomas de tubo digestivo y glándulas anexas.

N°	Edad	Sexo	Riesgo	HCV	CD4+ (cél/μL)	Localización	Tipo histológico	VEB
1	52	M	Heterosexual	(-)	50	Parótida izq.	Linfoma difuso de grandes células de fenotipo B	(-)
2	31	M	Hemofílico	(+)	177	Cavum	Linfoma difuso de grandes células de fenotipo B	(-)
3	42	M	Heterosexual	(-)	83	Esófago inferior	Linfoma difuso de grandes células de fenotipo B	(-)
4	43	M	Heterosexual	NR	140	Estómago	Linfoma difuso de grandes células de fenotipo B	NR
5	43	M	Heterosexual	(+)	87	Duodeno	Linfoma difuso de grandes células de fenotipo B, tipo burkitt	(+)
6	50	M	Homosexual	(-)	87	Colon derecho	Linfoma difuso de grandes células de fenotipo B	NR
7	23	M	Adicto I.V	(+)	44	Colon derecho	Linfoma difuso de grandes células de fenotipo B	(-)
8	28	M	Homosexual	(-)	266	Hígado	Linfoma difuso de grandes células de fenotipo B	(+)

NR: No realizado

ulceraciones. El diagnóstico precoz asociado con pautas de tratamiento basadas en la quimioterapia, la TARGA e inclusive el trasplante de progenitores hematopoyéticos llevarán a alcanzar tasas de curación casi idénticas a las de la población inmunocompetente.³⁸

Referencias

- Gurney KA, Cartwright RA, Gilman EA. Descriptive epidemiology of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a population based registry. *Br J Cancer* 1999;79:1929-1934.
- Stephens J, Smith J. Treatment of primary gastric lymphoma and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Am Coll Surg* 1998;187:312-320.
- Weisenburger DD. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. Recent findings regarding an emerging epidemia. *Ann Oncol* 1994;8:S19-S24.
- Galindo F, Fernández Marty P, Kogan A, Diaz S, Barujel ME, dos Santos R. Linfomas de intestino delgado y cirugía. *Rev Argent Cirug* 1996;70:157-167.
- Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8:727-737.
- Weiss LM, Chen Y-Y, Liu X-F, Shibata D. Epstein Barr virus and Hodgkin's disease. A correlative in situ hybridization and polimerase chain reaction study. *Am J Pathol* 1991;139:1259-1265.
- Corti ME, Villafañe MF, Trione N, Shtirbu R, Yampolsky C, Narbaitz M. Linfomas primarios del sistema nervioso central en pacientes con SIDA. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2004;22:332-336.
- Corti M, Villafañe MF, Trione N, Narbaitz M. Linfoma de Hodgkin asociado a la infección por VIH-1: análisis epidemiológico, clínico y virológico e histopatológico en 18 pacientes. *Med Clí (Barcelona)* 2005;124:116-117.
- Corti M, Villafañe MF, Shtirbu R, Lewi D. Tumoración de parótida en un paciente con SIDA. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2003;21:597-598.
- Corti M, Villafañe MF, Cermelj M, Candela M, Pérez Bianco R, Tezanos Pinto M. Linfoma de cavum en un paciente hemofílico con SIDA. *Medicina (Buenos Aires)* 2000;60:351-353.
- Corti M, Villafañe MF, Soto I, Narbaitz M, Castro Rios M, Corti R, et al. Linfoma primario de esófago en un paciente con SIDA. *A Ge La* 2003;33:155-158
- Ioachim HL, Dorsett B, Cronin W, Maya M, Wahl S. Acquired immunodeficiency syndrome associated lymphomas: clinic, pathologic, immunologic and viral characteristics of 11 cases. *Hum Pathol* 1991;7:659-673.
- Carrieri MP, Pradier C, Piselli P, Piche M, Rosenthal E, Heudier P, et al. Reduced incidence of Kaposi's sarcoma and systemic non-Hodgkin's lymphoma in HIV-infected individuals treated with highly active antiretroviral therapy. *Int J Cancer* 2003;103:142-144.
- Tirelli U, Spina M, Gaidano G, Vaccher E, Franceschi S, Carbone A. Epidemiological, biological and clinical features of HIV-related lymphomas in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:1675-1688.
- Gerard L, Galicier L, Maillard A, Boulanger E, Quint L, Matheron S, et al. Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients with effective suppression of HIV replication : persistent occurrence but improved survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:478-484.
- Ribera JM, Navarro JT. Linfomas en pacientes con infección por el VIH. Las cosas han cambiado para bien. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2004;22:313-314.
- Ziegler JL, Beckstead JA, Volberding PA, Abrams DI, Levine AM, Lukes RJ, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men: relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *N Eng J Med* 1984;311:565-570.
- Levine AM, Gill PS, Meyer PR, Burkes RL, Ross R, Dworsky RD, et al. Retrovirus and malignant lymphomas in homosexual men. *JAMA* 1985;254:1921-1925.
- Ioachim HL, Cooper MC, Hellamn GC. Lymphomas in men at high risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Cancer (Phila.)* 1985;56:2831-2842.
- Ioachim HL, Ryan JR, Blaugrund SM. Salivary glands lymph nodes: the site of lymphadenopathies and lymphomas associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:1224-1228.
- Biggar RJ, Rabkin CS. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas. *Curr Opin Oncol* 1992;4:883-893.
- Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Boletín sobre VIH/SIDA en la Argentina 2004;11:1-56.
- Chun TW, Fauci AS. Latent reservoirs of HIV: obstacles to the eradication of virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:10958-10961.
- Levine AM, Gill PS, Meyer PR, Burkes RL, Ross R, Dworsky RD, et al. Retrovirus and malignant lymphomas in homosexual men. *JAMA* 1985;254:1921-1925.
- Levine AM, Gill PS. AIDS-related malignant lymphoma: clinical presentation and treatment approaches. *Oncology* 1987;1:41-46.
- Hamilton-Dutoit SJ, Pallesen G, Karkov J, Skinjoj P, Franzmann MB, Pedersen C. Identification of EBV-DNA in tumor cells of AIDS-related lymphomas by in-situ hybridization. *Lancet* 1989;1:554-555.
- Ganser A, Carlo-Stella C, Bartram CR, Boehm T, Heil G, Henglein B, et al. Establishment of two Epstein-Barr virus negative Burkitt cell lines from a patient with AIDS and B-cell lymphoma. *Blood* 1988;72:1255-1260.

- 28 Durberg AS, Nordstrom M, Torner A, Reichard O, Strauss R, Janzon R, Back E, Ekdahl K. Non-Hodgkin's lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2005;4:652-659.
- 29 Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longombardo G, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994;88:392-394.
- 30 De Rosa G, Gobbo ML, De Renzo A, Notaro R, Garofalo S, Grimaldi M, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders in Italy. *Am J Hematol* 1997;55:77-82.
- 31 Navarro JT, Ribera JM, Lloveras N, Oriol A, Mate JL, Battle M, et al. HIV-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP and HAART have similar outcome than HIV-negative patients receiving CHOP. Abstract 2370. *Blood* 2003;102:642a.
- 32 Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Tural C, Millá F, Feliu E. Improved outcome of AIDS-related lymphoma in patients with virologic response to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:347-348.
- 33 Hoffmann C, Wolf E, Fätkenheuer G, Buhk T, Stoehr A, Plettenberg A, et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 2003;17:1521-1529.
- 34 Mizorogi F, Hiramoto J, Nozato A, Takekuma Y, Nagayama K, Tanaka T, et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Intern Med* 2000;39:112-117.
- 35 Kaplan LD, Abrams DI, Feigal E, McGrath M, Kahn J, Neville P, et al. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *JAMA* 1989;261:719-724.
- 36 Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, Von Roenn J, Dezube BJ, Cooley TP, et al. Randomized trial of standard-dose vs low-dose mBACOD chemotherapy for HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 1997;336:1641-1648.
- 37 Levine AM. Acquired immunodeficiency AIDS-related lymphoma. *Blood* 1992;80:8-20.
- 38 Re A, Cattaneo C, Michieli M, Casari S, Spina M, Rupolo M, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:4423-4427.