ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Neoplasias em contexto da infecção por VIH: uma nova realidade?

Cancer in HIV infected patients: a new scenario

/ R. Salvado[1] / D. Costa[2]/ S. Ramiro[3] / V. Moneti[4]/ A. C. Miranda[4] / K. Mansinho[4]

[1] Serviço de Medicina III, Hospital José de Almeida, Cascais
[2] Serviço de Oncologia, Instituto Português de Oncologia, Lisboa
[3] Serviço de Reumatologia, Hospital Garcia de Orta, Almada e Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amesterdão, Holanda
[4] Serviço de Infecciologia, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:
Rita Salvado
Serviço de Infecciologia
Hospital de Egas Moniz
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental
Morada: Rua da Junqueira 126
1349-019 Lisboa
Telef.: 21 043 1000
Fax: 210432365
email: ritastodos@sapo.pt

Artigo recebido em
20/12/2013
Artigo aceite para publicação em
21/2/2014

/ Resumo

Introdução: A incidência de neoplasias não definidoras de SIDA (NNDS) aumentou com a introdução da terapêutica antirretroviral combinada (TARVc). Procuram-se ainda dados que permitam atribuir, de forma segura, uma causa a este fenómeno.
Objectivo: Determinar, numa população de doentes infectados por VIH, a prevalência de neoplasias e identificar os factores associados ao seu desenvolvimento.
Métodos: Estudo retrospectivo, observacional e não controlado, que incluiu doentes internados no Serviço de Infecciologia do Hospital Egas Moniz, entre os anos 2006 e 2011, com o diagnóstico simultâneo de infecção por VIH e neoplasia. Analisaram-se variáveis demográficas, existência de hábitos toxicofílicos, tipo de neoplasia e ano de diagnóstico, estadiamento e tratamento da infecção por VIH, existência de co-infecções. Os factores associados a NNDS foram analisados por regressão logística multivariada.
Resultados: Foram incluídos 88 doentes, 36 (40,90%) dos quais com NNDS. Foram identificados os seguintes factores associados a NNDS: idade (Odds Ratio (OR)= 1,11, p <0,001), género masculino (OR = 6,95, p = 0,02), uso de TARVc (OR= 8,82, p = 0,00).
Conclusões: Na população estudada as neoplasias definidoras de SIDA continuam a ser as mais prevalentes. A idade, o género masculino e a utilização de terapêutica antirretroviral foram identificados como factores associados a NNDS.

Palavras-chave: neoplasias, terapêutica antirretroviral, envelhecimento.

/ Abstract

Background: *The incidence of non-aids defining cancer (NADC) increased in the combined antiretroviral therapy (cART) era. Research is being conducted to understand why this is happening.*
Aim: The aim of the study was to investigate the prevalence of NADCs in HIV-infected patients and to assess the risk factors associated with these malignancies.
Methods: A retrospective, observational and non-controlled study was undertaken. We included patients admitted to the Department of Infectious Diseases, Egas Moniz Hospital, a Central Hospital in Lisbon, between 2006 and 2011 that presented

simultaneous diagnosis of cancer and HIV infection. We studied demographic data, substance abuse history, time of diagnosis and type of cancer, HIV staging and treatment and presence of co-infection. A multivariable logistic regression was performed to identify factors associated with NADC.
Results: We analyzed data from 88 patients, 36 (41%) had an NADC. Age (Odds Ratio (OR)= 1.11, p<0,001), male gender (OR = 6.95, p = 0.02) and cART (OR= 8.82, p = 0.00) were significantly associated with NADC.
Conclusions: In this population, AIDS defining cancers were the most prevalent. The development of NADCs is associated with increasing age, male gender and cART.

Key-words: *cancer, HAART, aging.*

/ Introdução

Doentes infectados por vírus da imunodeficiência humana (VIH) têm maior risco de desenvolver neoplasias malignas[1]. Nos doentes em estádio de síndroma de imunodeficiência adquirida (SIDA), o sarcoma de Kaposi, o linfoma não Hodgkin e o carcinoma cervical invasivo são encontrados num número desproporcionalmente elevado (em relação à restante população) e têm um curso muito agressivo[2]. Por estas razões foram definidos como neoplasias definidoras de SIDA (NDS) pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC).[3]

Com a introdução da terapêutica antirretroviral de elevada eficácia (HAART – *Highly Active Antiretroviral Therapy*) em 1996, a incidência de NDS diminuiu em paralelo com a incidência de infecções definidoras de SIDA[4,5]. Por outro lado, a incidência de neoplasias não definidoras de SIDA (NNDS) aumentou[4,6,7,8]. O acompanhamento de doentes com infecção por VIH permitiu perceber que o risco de desenvolver uma NNDS é 2 a 3 vezes maior[9] do que o da população geral, embora possa haver grande variação tendo em conta o tipo de neoplasia e o género.

Têm sido apontados como factores contribuintes para este maior risco[7,10,11] características demográficas - a maior longevidade dos doentes; estilo de vida e exposição a carcinogéneos; factores genéticos - história familiar de neoplasia; patogenia da infecção por VIH – grau de imunodepressão, instabilidade genómica; impacto da terapêutica antirretroviral combinada (TARVc).

As neoplasias mais frequentemente associadas à infecção por VIH são: hepática, do canal anal, linfoma de Hodgkin e do pulmão. As três primeiras encontram-se em relação com a co-infecção[12], respectivamente, por vírus da hepatite B e C (VHB, VHC); vírus do papiloma humano (HPV) e vírus *Epstein Barr* (EBV). O papel da infecção por VIH na patogénese da neoplasia do pulmão não se encontra, ainda, definido[13, 14].

Em Portugal não existem dados publicados que avaliem a prevalência de neoplasias e dos factores associados ao seu desenvolvimento, na população de doentes infectados por VIH.

Este estudo pretende analisar, numa população de doentes infectados por VIH, a prevalência de ambos os tipos de neoplasia (NDS e NNDS) e identificar quais os factores associados ao desenvolvimento de NNDS.

/ Doentes e Métodos

Estudo retrospectivo, observacional, não controlado, que incluiu doentes internados no Serviço de Infecciologia e Medicina Tropical do Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (CHLO), entre os anos 2006 e 2011, com o diagnóstico simultâneo de infecção por VIH (1 ou 2) e neoplasia.

Os critérios de exclusão foram: acompanhamento médico noutras instituições hospitalares, data indeterminada do diagnóstico da infecção e ausência de diagnóstico conclusivo de neoplasia, isto é, quando apesar da suspeita clínica não exista confirmação histológica.

Foram consultados os processos clínicos dos doentes e recolhidos os seguidos dados: 1. demográficos (idade, género); 2. relacionados com a neoplasia - ano de diagnóstico, tipo de neoplasia; 3. estadiamento e tratamento da infecção por VIH. Em relação a este último aspecto analisou-se: o tipo de vírus, tempo de diagnóstico da infecção por VIH à data da identificação da neoplasia; via de contágio; número mínimo (*nadir*) de linfócitos TCD4$^+$ detectado durante o seguimento até ao aparecimento da neoplasia; *ratio* TCD4$^+$/TCD8$^+$, ARN VIH plasmático e contagem de células TCD$_4^+$ à data do diagnóstico da infecção por VIH e da neoplasia; realização ou não de TARVc; existência de co-infecções por VHB, VHC, EBV e HPV.

Considerou-se que havia má adesão terapêutica sempre que o médico assistente referia este facto no processo.

/ Análise Estatística

Os doentes foram divididos em dois grupos consoante o tipo de neoplasia (NDS e NNDS). Foi incluído no grupo das NDS o sarcoma de Kaposi, o carcinoma cervical invasivo e todas as formas de linfoma de Hodgkin. Todas as outras neoplasias foram classificadas como NNDS. Avaliou-se a prevalência das variáveis recolhidas nestes dois grupos.

A comparação dos dois grupos recorreu a variáveis categóricas, utilizando o teste Qui-Quadrado e a variáveis contínuas utilizando o teste de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis.

De forma a identificar os factores associados a NNDS, foi realizada uma análise de regressão logística. Inicialmente, foi realizada uma análise univariada e todas as variáveis com significância <0,1 foram incluídas num modelo multivariado e as variáveis removidas por *backwards selection* até se encontrar o melhor modelo final. Os dados foram analisados com recurso ao *software* estatístico STATA, versão 11.

/ Resultados

Dos 115 doentes internados entre 2006 e 2011 no Serviço de Infecciologia e Medicina Tropical do Hospital de Egas Moniz - CHLO, que apresentaram os critérios de inclusão considerados, foram excluídos 27 (23,48%). Sete dos quais eram seguidos habitualmente noutro hospital, a data do diagnóstico da infecção por VIH não era conhecida em três dos casos e não foi possível aceder ao diagnóstico histológico em 17 doentes.

Foram incluídos 88 doentes, com idade média de 49,1 ± 12,5 anos; 65 eram do sexo masculino (73,86%). A maioria, 84 doentes (95,45%), apresentava infecção por VIH -1 e 4 por VIH-2. O diagnóstico de NDS foi efectuado em 52 (59,09%) doentes e nos restantes 36 (40.09%) doentes foi objectivada NNDS.

Dos doentes com NDS, 36 (69,23%) apresentaram Sarcoma de Kaposi, 12 (23,08%) Linfoma Não Hodgkin e 4 (7,69%) carcinoma cervical invasivo. Verificou-se grande heterogeneidade quando analisados os tipos de NNDS diagnosticados nesta população (tabela I). A maioria afectou o sistema digestivo (n=13; 36,11%): neoplasia do cólon (n=5), ânus (n=3), estômago (n=2), fígado (n=1), ampola de Vater (n=1) e esófago (n=1). A segunda NNDS mais frequente foi a primitiva do pulmão (n=6; 19,42%).

Apenas um número reduzido de doentes apresentava serologias para EBV e HPV registadas no processo clínico (respectivamente em 19 e 11 casos) pelo que estes dados não foram analisados de forma mais detalhada.

Tendo em consideração a análise das características demográficas e clínicas recolhidas, a comparação entre doentes com NDS e NNDS demonstrou diferenças estatisticamente significativas em vários parâmetros (tabela II). Os doentes com NNDS registaram maior prevalência de indivíduos do sexo masculino e com idade superior (em média 11 anos). Comparativamente com os doentes com NDS, aqueles com NNDS apresentaram valores de TCD_4^+ superiores, quer à data do diagnóstico da infecção por VIH (174±26 *vs* 352±54, p=0,01), quer da neoplasia (116 ± 18 *vs* 382±50, p <0,001); valor inferior do *nadir* das células TCD_4^+ (101 ± 20 *vs* 214±33, p <0,001); registavam à data de diagnóstico de neoplasia uma relação TCD_4^+/TCD_8^+ superior (0,49±0,07 *vs* 0,18 ± 0,04, p <0,001) e menor valor de ARN VIH plasmático (357.638 ± 109.131 *vs* 146.844 ±69.834, p <0,001). A instituição de TARVc foi mais frequente nos doentes com NNDS (61,10% *vs* 25,49%). A percentagem de má adesão terapêutica foi semelhante nos dois grupos (15,69% *vs* 13,88%).

TABELA I – FREQUÊNCIA DE NEOPLASIAS NÃO DEFINIDORAS DE SIDA (NNDS), CLASSIFICADAS SEGUNDO A LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMITIVO.

Localização	Frequência (nº absoluto)	Frequência (%)
Sistema Digestivo	13	36,11
Pulmão	7	19,42
Sangue	4	11,11
Próstata	3	8,34
Pele	3	8,34
Neoplasia Oculta	2	5,56
Glândula Tiroideia	1	2,78
Rim	1	2,78
Bexiga	1	2,78
Mama	1	2,78

De realçar ainda que, não se objectivaram diferenças significativas quanto à presença de co-infecções quer pelo vírus da hepatite B (27,27%*vs* 72,73%) quer pelo vírus da hepatite C (47,06%*vs* 52,94%).

Os factores associados a NNDS, identificados na presente análise, encontram-se especificados na tabela III. O modelo final inclui a idade, o género e a realização de TARVc. Este último factor pode então ser considerado como grande responsável pelas diferenças encontradas entre os dois grupos de doentes no que diz respeito aos valores de $TCD4^+$, *ratio* $TCD4^+/TCD8^+$ e ARN VIH plasmático.

/ Discussão

Nesta análise, o envelhecimento dos doentes infectados por VIH, assim como a preservação da resposta imunológica foram factores preponderantes associados ao desenvolvimento das NNDS.

Na população estudada, as NDS continuam a ser as mais prevalentes.

TABELA II – CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO CONSIDERANDO O GRUPO DE DOENTES COM NEOPLASIA DEFINIDORA DE SIDA (NDS) E NÃO DEFINIDORA DE SIDA (NNDS).

Localização	NDS (média ± desvio padrão ou %)	NNDS (média ± desvio padrão ou %)	p value
Género (% masculino), n = 88	67,30	83,30	0,05
Idade (anos, média ± desvio padrão), n = 88	44,60 ±1,53	55,12± 1,97	<0,001
VHB (% infecção), n = 87	15,69	8,33	0,31
VHC (% infecção), n = 87	35,29	44,44	0,30
TCD4+ inicial (número), n = 76	174 ± 26	352 ± 54	0,01
Nadir TCD4+ (número), n = 76	101 ± 20	214 ± 33	<0,001
TCD4+ neoplasia (número), n = 76	116 ± 18	382 ± 50	<0,001
TCD4+/TCD8+ inicial, n = 65	0,21 ± 0,05	0,33 ± 0,07	0,08
TCD4+/TCD8+ neoplasia, n = 65	0,18 ± 0,04	0,49 ± 0,07	<0,001
ARN VIH inicial (número cópias), n= 85	368546 ±113328	288753 ±109755	0,18
ARN VIH neoplasia (número cópias), n = 85	357638 ±109131	146844 ± 69834	<0,001
TARV (Sim/Não) em %, n = 75	25,49/58,80	61,10/25,00	<0,001
Má-adesão terapêutica em %, n = 88	15,69	13,88	0,84

ARN VIH – ácido ribonucleico do vírus da imunodeficiência humana, HBV – vírus hepatite B, HCV – vírus hepatite C, TARV – terapêutica antirretroviral.
Análise estatística considerando nível de significância de 5%.

TABELA III – FACTORES ASSOCIADOS A NEOPLASIAS NÃO DEFINIDORAS DE SIDA.

Variável	Análise de regressão logística univariada OR (IC 95%)	Análise de regressão logística multivariada OR (IC 95%)
Idade	1,08 (1,04 - 1,13) p = 0,00	1,11 (1,05-1,18) p = 0,00
Género	2,43 (0,85 – 6,94) p = 0,09	6,95 (1,31-36,7) p = 0,02
TCD4+ inicial	1,00 (1,00-1,00) p = 0,00	*
Nadir TCD4+	1,01 (1,00-1,01) p = 0,01	*
TCD4+ neoplasia	1,01 (1,00-1,01) p = 0,00	*
TCD4+/TCD8+ neoplasia	1,3 (1,06-3,09) p = 0,00	*
ARN VIH neoplasia	1,00 (1,00-1,00) p = 0,18	**
TARVc(sim/não)	0,17 (0,99-0,99) p = 0,00	8,82 (2,35-33,03) p = 0,00

* Variável não seleccionada na análise multivariada
** Variável não incluída na regressão multivariada (P análise univariada >0.1)
ARN VIH – ácido ribonucleico do vírus da imunodeficiência humana, TARV – terapêutica antirretroviral

Outros estudos realizados em populações da Austrália[15], França[10] e California[16] revelaram dados idênticos. Este facto não invalida que nos últimos anos tenha existido um decréscimo de NDS, como já referido.

Na nossa amostra, e por comparação com os doentes com NDS, os doentes com NNDS eram mais velhos, em maior proporção do sexo masculino e estavam mais frequentemente medicados com TARVc.

Em qualquer ser humano, o envelhecimento é caracterizado por uma perda progressiva da integridade fisiológica motivada por mecanismos como instabilidade genética, fricção telomérica, alterações epigenéticas, perda de proteostase, desregulação da sensibilidade aos nutrientes ou disfunção mitocondrial. Esta deterioração é o factor de risco primário para as principais patologias humanas incluindo o desenvolvimento de neoplasias[17]. O envelhecimento da população infectada por VIH[18] tem sido apontado como um dos factores que mais contribuiu para o aumento da prevalência de NNDS.

O papel da TARVc no desenvolvimento de NNDS ainda não está totalmente determinado. Em 2009, foram publicados resultados de duas populações distintas, com conclusões díspares. Em Janeiro de 2009, foi publicado um estudo prospectivo multicêntrico[19], que acompanhou uma população de 4.498 doentes durante 20 anos, americanos e subsidiários do sistema de saúde de apoio aos militares. Nesta amostra, não se verificou um aumento significativo de NNDS ao longo do tempo. Posteriormente, em Fevereiro de 2009, foram publicados resultados de uma grande coorte europeia (Chelsea e Westminster), envolvendo 11.112 doentes, seguidos ao longo de um período de 25 anos. Nesta amostra o número de NNDS aumentou acompanhando o aumento da prescrição e da acessibilidade à TARVc, sendo esta correlação mais forte no linfoma de Hodgkin primário[7]. Uma outra análise, publicada em 2007, envolvendo 14.210 adultos inscritos simultaneamente no *AIDS Surveillance Registry* e no *Californian Cancer Registry* (entre 1985-2000) demonstrou que o impacto da TARVc na incidência de NNDS (n= 482) não era uniforme[16]. Neste estudo apenas a incidência do carcinoma hepatocelular estava relacionada de forma inversa com a TARVc. Outros estudos têm também evidenciado esta heterogeneidade da relação com a TARVc.

Permanece, assim, por explicar se a utilização de TARVc condiciona, por si própria, um factor de risco ou se o seu papel se prende apenas com o facto de permitir o aumento da longevidade dos doentes. Segundo esta última hipótese, a utilização de TARVc evita o desenvolvimento de NDS, típicas de estádios de imunodepressão mais grave, mas não o aparecimento de outras neoplasias também encontradas em indivíduos sem infecção por VIH.

Ao aumentar os níveis de TCD_4^+ e ao reduzir o ARN VIH, a TARVc permite uma redução do grau de imunodeficiência e controlo da inflamação crónica evitando a senescência imune precoce.

O sistema imunitário protege contra o desenvolvimento das neoplasias uma vez que combate infecções por vírus oncogénicos e vigia o desenvolvimento de células malignas, quer através da imunidade inata quer adaptativa[18].

Na nossa população, o género masculino constitui um factor associado ao desenvolvimento de NNDS. Não encontrámos nenhum outro artigo em que se verificasse esta desproporção de géneros entre populações dos dois tipos de neoplasias. Quer na população infectada por VIH, quer sem infecção por VIH, a prevalência dos subtipos de neoplasias está relacionada com factores de risco comportamentais e hereditários. Não tendo na nossa análise incluído esses factores não podemos avaliar se os estilos de vida poderiam justificar esta diferença encontrada entre géneros. Por outro lado, nos doentes sem infecção por VIH, os homens são mais afectados por neoplasias[20] o que nos leva a colocar como hipótese, que o melhor controlo imunológico dos doentes com NNDS os aproxima do perfil de doentes não infectados.

Um estudo observacional, retrospectivo, não controlado fica limitado, *à priori,* uma vez que a colheita de informação é condicionada pelos dados expressos no processo clínico, registados por diversos observadores. Esse facto acabou por impedir a análise dos hábitos toxicofilicos e co-infecção por EBV e HPV, como referido. Escolheu-se como amostra os doentes internados na impossibilidade de identificar todos aqueles que, seguidos em ambulatório, apresentavam, simultaneamente, o diagnóstico de infecção por VIH e neoplasia. Uma vez que a população estudada é inteiramente constituída por doentes que tiveram, pelo menos, um episódio de internamento há também a considerar o viés de selecção da amostra, incluindo doentes com uma maior gravidade clínica.

Este estudo permitiu perceber que existem de facto diferenças objectivas, que podem ser preditivas do desenvolvimento de NNDS ou NDS, não só no que diz respeito às características epidemiológicas, como ao grau de imunossupressão, e que são em parte explicadas pela utilização de TARVc.

/ Bibliografia

1. Scot R. Overview of AIDS-defining malignancies in HIV Infection. In: *UpToDate*, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.

2. Deeken J, Pantonowitz L. HIV infection and malignancy: epidemiology and pathogenesis. In: *UpToDate*, Basow, Ds (Ed); Uptodate, Waltham, MA, 2013.

3. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41:1-19.

4. Long JL, Engels EA, Moore RD, Gebo KA, Rida L. Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS.* 2008; 22(4):489-496.

5. Bonnet F, Chêne G. Evolving epidemiology of malignancies in HIV. *Curr Opin Oncol.* 2008; 20:534–540.

6. Pragn P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, *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.* 2008; 148 (10): 728-736.

7. Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B, *et al.* Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non–AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol.* 2009; 27:884-890.

8. Calabresi A, Ferraresi A, Festa A, Scarcella C, Donato F, Vassallo F. Incidence of AIDS-defining cancers and virus-related and non-virus-related non-AIDS-defining cancers among HIV-infected patients compared with the general population in a large health district of northern Italy, 1999–2009. *HIV Medicine.* 2013; 14:481-490.

9. Pantanowitz L, Dezube BJ. Evolving spectrum and incidence of non-AIDS-defining malignancies. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009; 4(1): 27–34.

10. Guiguet M, Boué F, Cadranet J, Lang JM, Rosentahl E, Castagliola D, *et al.* Effect of immune deficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2009; 10:1152–59.

11. Pantanowitz L. Overview of non-AIDS-defining malignancies in HIV infection. In: *UpToDate*, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.

12. Frinch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related imunossupression in adults. *JAMA.* 2001; 285 (13):1736-1745.

13. Mani D, Haigentz M, Aboulafia DM. Lung cancer in infection. *Clin Lung Cancer* .2012; 13(1): 6–13.

14. Estébanez-Muñoz M., Soto-Abánades CI, Ríos-Blanco JJ, Arribas JR. Actualización en la patología pulmonar relacionada con la infección VIH. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(4):126–132.

15. Petoumenos K, Leuwen V, Vajdic CM, Woolley I, Chuah J, Templeton DJ. Cancer, immunodeficiency and antiretroviral treatment: results from the Australian HIV Observational Database (AHOD). *HIV Medicine.* 2013; 14, 77–84.

16. Hessol NA, Pipkin S, Schwarcz S, Cress RD, Bacchetti P, Scheer S. The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers amongs adults with AIDS. *Am J Epidemiol.* 2007; 165:1143-1153.

17. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013; 153:1194-1217.

18. Dubrow R, Silverberg M, Park L, Crotheres K, Justice AM. HIV infection, aging, and immune function: implications for cancer risk and prevention. *Curr Opin Oncol.* 2012; 24:506–516.

19. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel R, *et al.* Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS.* 2009; 23:41–50.

20. Edgren G, Liang L, Adami HO, Chang ET. Enigmatic sex disparities in cancer incidence. *Eur J Epidemiol.* 2012; 27: 187-196.