

Tumore del polmone e infezione da HIV: dallo screening alle terapie innovative

Lung cancer and HIV infection: from screening to innovative therapies

Silvia Negri, Alessandro G. Fois

UOC di Pneumologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università degli Studi di Sassari

Riassunto

I tumori rappresentano oggi una delle principali cause di morbilità e mortalità per il soggetto con infezione da HIV; in particolare, la neoplasia del polmone è una delle più frequenti nell'era della terapia antiretrovirale combinata, causata sia da effetti diretti dell'infezione da HIV che dalla modulazione dell'infiammazione sistemica e dell'immunodeficienza. Il tumore polmonare più frequente nei soggetti HIV positivi e nella popolazione generale è il carcinoma polmonare non a piccole cellule (non-small cell lung cancer - NSCLC). Negli ultimi anni sono state identificate numerose alterazioni molecolari del NSCLC che condizionano la terapia del tumore, alcune delle quali rappresentano un target terapeutico per trattamenti a bersaglio molecolare. Nei pazienti con NSCLC avanzato senza mutazione del recettore per il fattore di crescita epidermoidale (epidermal growth factor receptor - EGFR) o riarrangiamento del gene ALK, la scelta del trattamento si basa principalmente sul livello di espressione di 1- PD-L1, aumentata anche sulla superficie delle cellule T CD4 in pazienti con infezione da HIV. Inibitori di PD-1 potrebbero essere un'opportunità terapeutica nei pazienti con NSCLC e HIV.

Abstract

Nowadays tumors represent one of the main causes of morbidity and mortality in HIV patients; in particular, lung cancer is one of the most frequent in the combined antiretroviral therapy era. It is caused by direct effects of HIV infection and by modulation of systemic inflammation and immunodeficiency. The most common lung cancer in HIV-positive subjects and in the general population is NSCLC (non-small cell lung cancer). In recent years, molecular alterations of NSCLC have been identified, some of which represent a therapeutic target for tumor therapy. In patients with advanced NSCLC without EGFR mutation or ALK rearrangement, treatment choice is primarily based on the expression level of PD-L1, that is also increased on the surface of HIV CD4- T cells. PD-1 inhibitors could be a good therapeutic option in patients with NSCLC and HIV.

Autore per la corrispondenza:

Silvia Negri

UOC di Pneumologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università degli Studi di Sassari, viale San Pietro 43/B, Sassari

silvia.negri86@gmail.com

Keywords:

HIV infection, lung cancer, treatment, screening

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2018; 3(2): 49-54.

DOI: 10.19198/JHA31451

I tumori, sia diagnostici (AIDS defining cancers, ADCs) che non diagnostici per AIDS (Non-ADCs, NADCs), rappresentano oggi una delle principali cause di morbilità e mortalità per il soggetto con infezione da HIV. Nell'era della terapia antiretrovirale combinata (cART) è progressivamente diminuita l'incidenza degli ADCs ma l'eccesso di rischio per il Sarcoma di Kaposi e per i linfomi non-Hodgkin (non-Hodgkin lymphoma, NHL) rimane elevato anche nei pazienti in risposta virologica alla terapia e con conta dei CD4+ > 500 cellule/ μ L (1). Il linfoma di Hodgkin, i tumori ano-genitali associati a Human Papilloma Virus (HPV), quale il carcinoma dell'ano, l'epatocarcinoma, il carcinoma del polmone e i carcinomi cutanei non-melanoma, sono i

NADCs più frequenti nella popolazione HIV in corso di ART. L'effetto cancerogeno sinergico dell'invecchiamento e di HIV sta amplificando il rischio e lo spettro dei tumori, con un incremento del 50% dopo i 65 anni rispetto alla popolazione generale della stessa fascia di età e con un aumento dei tumori tipici dell'anziano, quali cancro del polmone, prostata, colon-retto, mammella ed NHL (2). Con l'avvento dell'ART si è ridotta la mortalità dei pazienti HIV in relazione alla diminuzione dell'incidenza e della mortalità legate alle infezioni opportunistiche (3); le infezioni polmonari, in particolare Pneumocystis jirovecii, tubercolosi e polmonite acquisita in comunità, erano tra le principali cause di morte. Con l'avvento della cART, le complicanze

polmonari non infettive, tra cui broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), ipertensione arteriosa polmonare e cancro polmonare, sono diventate più frequenti in persone che vivono con l'HIV (PLWH) (4-5).

Con il decremento delle morti infettive, la popolazione con HIV vive più a lungo ed il tumore è diventato una delle principali cause di morbilità e mortalità in questa popolazione di pazienti (6).

I meccanismi alla base dell'aumento dei tassi di malattia polmonare non infettiva sono multifattoriali. Alti tassi di consumo di tabacco e uso di droghe per via endovenosa probabilmente contribuiscono, oltre all'infiammazione polmonare cronica e al successivo stress ossidativo e al danno tissutale (Fig. 1).

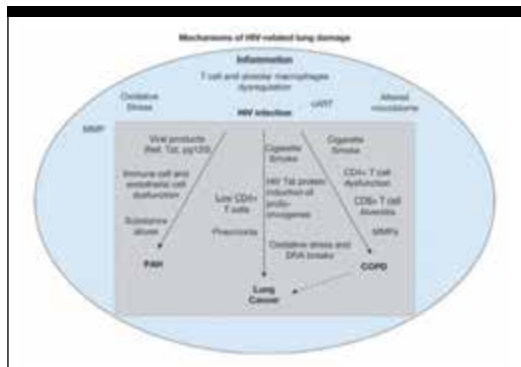


Figura 1. Danno polmonare indotto da HIV.

Il fumo di tabacco costituisce il più importante fattore di rischio per l'insorgenza di tumore del polmone, e si ritiene sia responsabile dell'85% dei casi osservati.

Molte sostanze di origine lavorativa e/o ambientale (asbesto, cromo, arsenico, berillio, cloruro di vinile, idrocarburi aromatici policiclici, clorometilene, radon e altri) sono riconosciuti essere carcinogeni polmonari che spesso, come nel caso dell'amianto, potenziano il loro effetto in presenza di fumo di tabacco. Il ruolo dell'inquinamento atmosferico è oggi riconosciuto come un importante fattore causale per il tumore del polmone, oltre che per numerose altre patologie respiratorie (7). È molto probabile un effetto interattivo e di potenziamento dei cancerogeni presenti nell'ambiente atmosferico e nel fumo di tabacco. Negli ultimi

anni, si è evidenziato il ruolo della predisposizione genetica ed in particolare dei polimorfismi genici, anche se nell'eziologia di questo tumore rimane preponderante il peso dei fattori ambientali.

Il fumo di tabacco contiene oltre 60 agenti cancerogeni noti che causano addotti di DNA, i quali a loro volta portano a mutazioni di TP53, RAS e altri geni implicati nel cancro del polmone. L'ipermetilazione del promotore indotta dal tabacco è un evento epigenetico precoce che è coinvolto nella carcinogenesi polmonare. Oltre ad essere cancerogeno, il fumo di tabacco può avere effetti sul promotore del tumore innescando e mantenendo l'infiammazione cronica attraverso la modulazione della cascata infiammatoria. Il fumo è un fattore di rischio modificabile per il cancro. I pazienti a rischio di HIV hanno tassi di fumo relativamente alti rispetto alla popolazione generale e oltre il 70-85% di alcune popolazioni affette da HIV fumano. Il cancro del polmone nei soggetti HIV positivi non sembra essere strettamente correlato alla conta delle cellule CD4 + o alla carica virale dell'HIV (8-9), tuttavia i dati presenti in letteratura sono contrastanti (10).

Sigel et al. riportano invece che un basso numero di cellule T CD4 ma soprattutto polmonite progressiva sono associati al rischio di cancro del polmone (11).

Il fumo di sigaretta, l'infezione da HIV e l'infiammazione cronica possono aumentare lo stress ossidativo, causando lesioni del DNA e rotture del doppio filamento. L'incorporazione del genoma dell'HIV in cellule infette dipende dalle proteine di riparazione del DNA della cellula ospite. Infatti, le alterazioni indotte dall'HIV in queste proteine di riparazione sono implicate nell'aumento dell'integrazione genomica e della replicazione nelle cellule ospiti. La proteina HIV Tat in vitro può indurre espressione di proto-oncogeni (c-myc, c-fos, c-jun) e down regolano il gene soppressore del tumore p53 (12).

Sebbene la cART possa avere effetti genotossici, non è stata trovata alcuna associazione tra cART e rischio di cancro del polmone e la cART precoce è associata con un rischio ridotto.

La BPCO è un fattore di rischio per il cancro del polmone, indipendentemente dal fumo, nelle persone non infette da HIV (13). I soggetti con infezione da HIV sembrano essere maggiormente a rischio di sviluppare BPCO, probabilmente a causa di tassi

di fumo più elevati, aumento dell'infiammazione polmonare a causa di disfunzioni o aumento dei livelli di attività dei CD8 o di effetti deleteri di infezioni polmonari ricorrenti o croniche.

La patologia dell'HIV nei polmoni è determinata dall'infezione delle cellule T CD4 + e dei macrofagi alveolari, che svolgono un ruolo importante nello sviluppo della malattia polmonare (14-15).

L'infezione da HIV risulta dall'integrazione del materiale genetico virale nel genoma cellulare. Questa integrazione può modificare l'espressione genica e la risposta immunitaria (16), altera la funzione delle cellule epiteliali delle vie aeree alterando l'adesione delle cellule e aumentando l'espressione di mediatori dell'infiammazione (17). Quindi l'infezione da HIV contribuisce alla malattia polmonare sia tramite effetti diretti dell'infezione che attraverso la modulazione dell'infiammazione sistemica e dell'immunodeficienza (Fig 2).

L'infezione da HIV è associata ad una alveolite da cellule T CD8 + che si verifica sia nei pazienti asintomatici che in quelli con sintomi respiratori e progressione della malattia da HIV.

Molte di queste cellule T citotossiche sono dirette contro cellule HIV o altri agenti patogeni opportunistici (es. Citomegalovirus, Pneumocystis) . Le cellule T CD8 + polmonari sembrano essere disfunzionali, esprimendo alti livelli del marker PD-1, in assenza di terapia antivirale.

Tuttavia, le cellule T CD8 + mantengono la capacità di secernere citochine effettrici proinfiammatorie in risposta agli antigeni dell'HIV in condizioni di scarso controllo virale e dopo la soppressione virale. Quindi, la presenza di linfociti terminalmente differenziati nei polmoni contribuisce ad infiammazione locale in risposta all'HIV stesso, così come ad altri patogeni. L'infezione da HIV può causare infiammazioni polmonari anche in altri modi. Ad esempio, i macrofagi alveolari (AM) sono infetti da HIV e le cellule infettate hanno una funzione fagocitaria alterata nonché un burst ossidativo anormale e una secrezione di citochine.

Il polmone è particolarmente a rischio di danni a causa dell'eccessivo stress ossidativo, perché è direttamente esposto all'ossigeno, agli inquinanti inalati e al microbioma. Livelli più elevati di marcatori di stress ossidativo e bassi livelli di glutazione antiossidante si riscontrano nei fumatori, così come nei pazienti con BPCO e /o HIV. L'infezione da HIV è associata a tassi elevati di stress

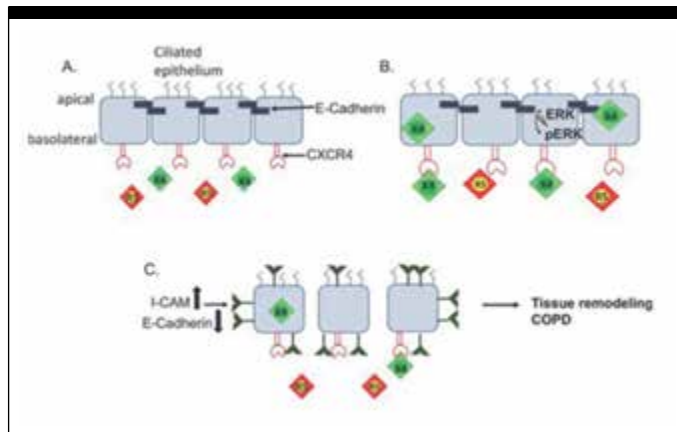


Figura 2. L'infezione da HIV altera la funzione delle cellule epiteliali delle vie aeree modificando l'adesione delle cellule e aumentando l'espressione di mediatori dell'infiammazione (17)

ossidativo (18), che può essere dovuto agli effetti diretti delle proteine virali gp120 e Tat sull'epitelio polmonare. L'uso di alcool e tabacco da parte di pazienti infetti da HIV contribuisce allo stress ossidativo, potenzialmente attraverso il coinvolgimento di vie antiossidanti e del sistema del citocromo P450.

Inoltre il fumo di sigaretta è coinvolto nella patogenesi dell'enfisema con la sovraespressione di metalloproteinasi della matrice (Matrix MetalloProteinase – MMP) MMP-9 o MMP-1; la riduzione, invece, di MMP-12 è un fattore protettivo dall'enfisema indotto dal fumo (19).

È noto che l'MMP-12 sia abbastanza reattivo alla cessazione dell'abitudine tabagica, e se questa proteasi ha un ruolo importante nella malattia polmonare mediata da HIV, la cessazione del fumo può comportare un ulteriore impatto significativo in questa coorte di pazienti.

Tutti i soggetti HIV devono essere regolarmente sottoposti a programmi di prevenzione per lo sviluppo del tumore del polmone come la cessazione dell'abitudine tabagica e a programmi di screening raccomandati come l'esecuzione di una tomografia computerizzata spirale a basso dosaggio a cadenza annuale in pazienti fumatori, con storia di > 30 pacchi di sigarette/anno, se ex-fumatori entro 15 anni dalla cessazione, età > 40 aa (20-21).

L'immunodepressione influenza negativamente la storia naturale di tutti i tumori, compresi i NADCs, con un aumento del loro rischio, della loro aggres-

sività biologica e della mortalità, correlati con l'entità del deficit immunitario stesso.

Tra i NADCs polmonari, quello maggiormente rappresentato è il NSCLC, seguito poi da carcinoma polmonare a piccole cellule (small cell lung cancer - SCLC). Il NSCLC è anche il tumore polmonare più frequente pari all'85% di quelli diagnosticati nella popolazione generale (22)

Smith et al. (23) hanno descritto che, dopo la diagnosi di NSCLC, la sopravvivenza era di 4 mesi per PLWH e 10 mesi per gli individui HIV-negativi, con probabilità di sopravvivenza a cinque anni rispettivamente del 9,1% e del 17,9% per PLWH e per gli individui HIV-negativi. Gli stessi autori hanno anche osservato che la diagnosi di NSCLC avveniva in una più giovane età rispetto ai pazienti HIV negativi, dato confermato anche da precedenti ricerche (24-27).

La maggior parte dei pazienti con cancro del polmone associato ad HIV è sintomatica alla diagnosi. Questo è probabilmente legato alla fase avanzata della malattia nel momento in cui viene diagnosticato il tumore polmonare. I disturbi respiratori sono particolarmente frequenti e includono in particolare tosse (40-86%), dolore toracico (25-75%) e dispnea (10-57%) (28-30). L'astenia è sempre presente e il 10-30% dei pazienti avrà anche emottisi. I segni e i sintomi del cancro del polmone tra le persone con infezione da HIV rispecchiano quelle dei controlli per il cancro del polmone abbinati per età (31). Il 70-90% dei pazienti affetti da tumore polmonare e HIV hanno diagnosi localmente avanzate o carcinoma metastatico (stadio IIIB o IV) (32).

Lo studio START ha confermato che l'inizio precoce della cART riduce il rischio di eventi AIDS/non AIDS (33). Nei pazienti che iniziano la terapia con CD4+ >500 cellule/ μ L, il rischio neoplastico si riduce del 64% per tutti i tumori e del 74% per i tumori associati a virus cancerogeni (33). La disponibilità di una terapia antiretrovirale efficace ha reso razionale la sua associazione con la terapia anti-blastica, garantendo benefici sulla risposta della terapia antitumorale e sulla sopravvivenza a lungo termine.

L'instabilità genomica delle cellule tumorali, vale a dire la propensione delle cellule tumorali di accumulare alterazioni genetiche nel tempo, favorisce lo sviluppo di cloni immunogenici, che sono riconosciuti dalle cellule del sistema immunitario. Le

cellule dendritiche e le cellule presentanti l'antigene stimolano, a loro volta, le cellule T CD8+, che attivano quei meccanismi normalmente impiegati per eliminare virus e batteri. La conseguenza è la morte delle cellule tumorali.

Per prevenire il danno tissutale, derivato da una prolungata attivazione del sistema immunitario, durante l'evoluzione, sono stati selezionati dei pathways che modulano e spengono la risposta immunitaria. Tra questi, il checkpoint PD-1/PD-L1 inibisce l'attivazione delle cellule del sistema immunitario e viene sfruttato dalle cellule tumorali per sfuggirvi.

Farmaci che inibiscono il checkpoint PD-1 distruggono questi pathway inibitori e ripristinano l'attività antitumorale delle cellule T (34).

Negli ultimi 10 anni sono state identificate numerose alterazioni molecolari del NSCLC che condizionano la terapia del tumore, alcune delle quali rappresentano un target terapeutico per trattamenti a bersaglio molecolare (35,36).

Nei pazienti con NSCLC avanzato senza mutazione di EGFR o riarrangiamento ALK, la scelta del trattamento si basa principalmente sul livello di espressione di PD-L1, sull'istologia e sulle condizioni del paziente. Nei pazienti con buon performance status (ECOG 0-1) e con livello di espressione di PD-L1 \geq 50%, indipendentemente dall'istotipo, il trattamento di scelta in prima linea è rappresentato dall'agente anti PD-1 pembrolizumab (37).

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, in progressione dopo una prima linea di chemioterapia, il trattamento con nivolumab, altro inibitore PD-1 (indipendentemente dall'espressione di PD-L1) o con pembrolizumab (in presenza di espressione di PD-L \geq 1%) dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.

L'espressione di PD-1 è anche aumentata sulla superficie delle cellule T CD4 in pazienti con infezione da HIV (38). La maggior parte degli studi clinici che hanno usato inibitori PD-1 e PDL-1 hanno escluso però i pazienti con HIV.

Porichis et al, (39) hanno dimostrato che le multiple funzioni effettrici delle cellule T CD4 HIV specifiche sono inibite da PD-1 e possono essere ripristinate dal blocco PD-L1.

Esaminando le cellule CD8 HIV-specifiche di pazienti sieropositivi non ancora in terapia, è stato verificato che in questi linfociti il recettore PD-1

era iperespresso, e che ciò riduceva la capacità delle cellule CD8 di proliferare in risposta all'infezione virale. Non solo, la sovraespressione del recettore PD-1 era associata a un'aumentata carica virale e a livelli ridotti di cellule T CD4.

Successivamente, analizzando campioni di sangue prelevati da pazienti prima e dopo la cura, è stato osservato che il trattamento antiretrovirale riusciva a ridurre l'espressione del recettore PD-1. E utilizzando anticorpi specificatamente diretti contro lo stesso recettore, è stato rilevato che si ripristinava la capacità delle cellule CD8 di moltiplicarsi in risposta al virus e che aumentavano anche le cellule CD4 HIV-specifiche.

Ostios-Garcia et al. (40), hanno analizzato sette pazienti con NSCLC metastatico e infezione da HIV trattati con inibitori PD-1 nivolumab (due casi)

o pembrolizumab (cinque casi di cui tre trattati in prima linea). Risposte parziali agli inibitori del checkpoint immunitario sono state osservate in tre dei sette casi. Tra quattro pazienti con PD-L1 $\geq 50\%$, tre hanno avuto una risposta parziale. Tutti i pazienti hanno ricevuto la terapia antiretrovirale durante il trattamento anti-PD-1. Nessuno dei pazienti ha presentato eventi avversi immuno-mediati di grado 3 e 4 e nessuno ha interrotto o sospeso le dosi degli inibitori del PD-1 a causa di tossicità.

Nivolumab e pembrolizumab sembrerebbero essere una terapia indicata nei pazienti con NSCLC e HIV ma saranno necessari studi più ampi per determinare la sicurezza e l'efficacia complessive di inibitori del checkpoint immunitario tra i malati di tumore polmonare ed HIV (40). ■

BIBLIOGRAFIA

1. Yanik E, Achenbach CJ, Gopal S et al. *Changes in Clinical Context for Kaposi' Sarcoma and Non-Hodgkin Lymphoma Among People with HIV Infection in the United States*. J Clin Oncol 2016; 34: 3276-83.
2. Yanik E, Hormuzd A, Engels A et al. *Cancer risk among the HIV-infected elderly in the United States*. AIDS. 2016; 30: 1663-8.
3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. *Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy*. N Engl J Med. 2011; 365(6): 493-505.
4. Grubb JR, Moorman AC, Baker RK et al. *The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy*. AIDS. 2006; 20: 1095-107.
5. Crothers, K., Thompson, B.W., Burkhardt, K. et al. *HIV-associated lung infections and complications in the era of combination antiretroviral therapy*. Proc Am Thorac Soc. 2011; 8: 275-81.
6. Bonnet F, Burty C, Lewden C, et al. *Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalite 2005 Survey*. Clin Infect Dis. 2009; 48(5): 633-9.
7. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R et al. *Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)*. Lancet Oncol. 2013; 14: 813-22.
8. Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, et al. *Elevated risk of lung cancer among people with AIDS*. AIDS. 2007; 21: 207-13.
9. Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, et al. *HIV as an independent risk factor for incident lung cancer*. AIDS. 2012; 26: 1017-25.
10. Pakkala S, Chen Z, Rimland D, et al. *Human immunodeficiency virus-associated lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy*. Cancer. 2012; 118: 164-72.
11. Sigel K, Makinson, A, Thaler J. *Lung cancer in persons with HIV*. Curr Opin HIV AIDS. 2017; 12: 31-8.
12. el-Solh A, Kumar NM, Nair MP et al. *An RGD containing peptide from HIV-1 Tat-(65-80) modulates protooncogene expression in human bronchoalveolar carcinoma cell line, A549*. Immunol Invest. 1997; 26: 351-70.
13. Hooker CM, Meguid RA, Hulbert A, et al. *Human immunodeficiency virus infection as a prognostic factor in surgical patients with non-small cell lung cancer*. Ann Thorac Surg. 2012; 93: 405-12.
14. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR et al. *HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells*. Nature. 2002; 417: 95-8.
15. Le Douce V, Herbein G, Rohr O et al. *Molecular mechanisms of HIV-1 persistence in the monocyte-macrophage lineage*. Retrovirology. 2010; 7: 32.
16. Sherrill-Mix S, Ocwieja KE, and Bushman FD *Gene activity in primary T cells infected with HIV89.6: intron retention and induction of genomic repeats*. Retrovirology. 2015; 12: 79
17. Brune KA, Ferreira F, Mandke P et al. *HIV impairs lung epithelial integrity and enters the epithelium to promote chronic lung inflammation*. PLoS One. 2016; 11: e0149679.
18. Porter KM and Sutliff RL *HIV-1, reactive oxygen species, and vascular complications*. Free Radic Biol Med. 2012; 53: 143-59.
19. Foronjy R, Nkyimbeng T, Wallace A et al. *Transgenic expression of matrix metalloproteinase-9 causes adult-onset emphysema in mice associated with the loss of alveolar elastin*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2008; 294(6): L1149-57.

20. Goncalves PH, Montezuma-Rusca JM, Yarchoan R et al. *Cancer prevention in HIV-infected patients*. *Semin Oncol* 2016; 43: 173-88.
21. Aberle DR, Abtin F, Brown K. *Computed Tomography Screening for Lung Cancer: has it finally arrived? Implications of the National Lung Screening Trial*. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1002-8.
22. Wang YH, Shen XD *Human immunodeficiency virus infection and mortality risk among lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(15): e0361.
23. Smith DM, Salters KA, Eyawo O, *Mortality among people living with HIV/AIDS with non-small-cell lung cancer in the modern HAART Era*. *AIDS Care*. 2018; 30: 936-42
24. Engels EA, Brock MV, Chen J et al. *Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals*. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 1383-8.
25. Hooker CM, Meguid RA, Hulbert, A et al. *Human immunodeficiency virus infection as a prognostic factor in surgical patients with Non-small cell lung cancer*. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012; 93: 405–12.
26. Makinson A, Tenon JC, Eymard-Duvernay S et al. *Human immunodeficiency virus infection and Non-small cell lung cancer: Survival and toxicity of antineoplastic chemotherapy in a cohort study*. *J Thorac Oncol*. 2011; 6: 1022-9.
27. Suneja G, Shiels M S, Melville SK et al. *Disparities in the treatment and outcomes of lung cancer among HIV-infected individuals*. *AIDS*. 2013; 27: 459-68.
28. D'Jaen G, Pantanowitz L, Bower M, et al. *Human Immunodeficiency Virus–Associated Primary Lung Cancer in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: A Multi-Institutional Collaboration*. *Clin Lung Cancer*. 2010; 11: 396–404.
29. Ruiz M. *Lung Cancer in HIV-Infected Patients: The Experience of an Urban Clinic*. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2010; 9: 214–7.
30. Cadranel J, Garfield D, Lavolé A et al. *Lung cancer in HIV infected patients: facts, questions and challenges*. *Thorax*. 2006; 61: 1000–8.
31. Karp J, Profeta G, Marantz PR, et al. *Lung cancer in patients with immunodeficiency syndrome*. *Chest*. 1993; 103: 410–3.
32. Mani D, Haigentz M Jr., and Aboulaia DM. *Lung Cancer in HIV Infection*. *Clin Lung Cancer*. 2012; 13: 6–13.
33. *The INSIGHT-START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection*. *N Engl J Med*. 2015; 373: 795-807.
34. Pardoll DM. *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-64.
35. *Cancer genome atlas research network Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma*. *Nature*. 2014; 511: 543-50.
36. *Cancer genome atlas research network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers*. *Nature*. 2012; 489: 519-25.
37. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. *Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 Positive non-small-cell lung cancers*. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1823-33.
38. Macatangay BJ, *Rinaldo CR PD-1 blockade: A promising immunotherapy for HIV?* *Cellscience* 2009; 5: 61-5.
39. Porichis F, Kwon DS, Zupkosky J et al. *Responsiveness of HIV-specific CD4 T cells to PD-1 blockade*. *Blood*. 2011; 118(4): 965-74.
40. Ostios-Garcia L, Faig J, Leonardi GC et al. *Safety and Efficacy of PD-1 Inhibitors Among HIV-Positive Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer*. *J Thorac Oncol*. 2018; 6. pii: S1556-0864(18)30270-3