



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ



HIVÇG

HIV ile Yaşayan Bireylerde Kansere: Kanser Taramaları

Dr. Ş. Barçın ÖZTÜRK

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

HIV/AIDS
VE KOMORBİDİTELER

EGE BÖLGESİ SİMPOZYUMU

13-14 EKİM 2023

Izmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

HIVÇG KLİMİK DERNEĞİ
HIV/AIDS ÇALIŞMA GRUBU



MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT

MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT

Epidemiologic Notes and Reports

- 305 Epidemiologic Notes and Reports
- 306 Kaposi's Sarcoma and *Pneumocystis* Pneumonia Among Homosexual Men — New York City and California
- 308 Cutaneous Larva Migrans in American Tourists — Martinique and Mexico
- 314 Measles — U.S. Military

Kaposi's Sarcoma and *Pneumocystis* Pneumonia Among Homosexual Men — New York City and California

During the past 30 months, Kaposi's sarcoma (KS), an uncommonly reported malignancy in the United States, has been diagnosed in 26 homosexual men (20 in New York City [NYC]; 6 in California). The 26 patients range in age from 26-51 years (mean 39 years). Eight of these patients died (7 in NYC, 1 in California)—all 8 within 24 months after KS was diagnosed. The diagnoses in all 26 cases were based on histopathological examination of skin lesions, lymph nodes, or tumor in other organs. Twenty-five of the 26 patients were white, 1 was black. Presenting complaints from 20 of these patients are shown in Table 1.

Skin or mucous membrane lesions, often dark blue to violaceous plaques or nodules, were present in most of the patients on their initial physician visit. However, these lesions were not always present and often were considered benign by the patient and his physician.

A review of the New York University Coordinated Cancer Registry for KS in men under age 50 revealed no cases from 1970-1979 at Bellevue Hospital and 3 cases in this age group at the New York University Hospital from 1961-1979.

Seven KS patients had serious infections diagnosed after their initial physician visit. Six patients had pneumonia (4 biopsy confirmed as due to *Pneumocystis carinii* [PC]), and one had necrotizing toxoplasmosis of the central nervous system. One of the patients with *Pneumocystis* pneumonia also experienced severe, recurrent, herpes simplex infection; extensive candidiasis; and cryptococcal meningitis. The results of tests for cytomegalovirus (CMV) infection were available for 12 patients. All 12 had serological evidence of past or present CMV infection. In 3 patients for whom culture results were available, CMV was isolated from blood, urine and/or lung of all 3. Past infections with amebiasis and hepatitis were commonly reported.

TABLE 1. Presenting complaints in 20 patients with Kaposi's sarcoma

Presenting complaint	Number (percentage) of patients
Skin lesion(s) only	10 (50%)
Skin lesions plus lymphadenopathy	4 (20%)
Oral mucosal lesion only	1 (5%)
Inguinal adenopathy plus perirectal abscess	1 (5%)
Weight loss and fever	2 (10%)
Weight loss, fever, and pneumonia (one due to <i>Pneumocystis carinii</i>)	2 (10%)

EDITORIAL REVIEW

Kaposi's sarcoma and AIDS

Nicholas D James MRCP FRCR^{1,2} and J Simon Stewart MRCP FRCR^{2,3}

¹Ludwig Institute for Cancer Research, St Mary's Hospital, Praed Street, London W2; ²Department of Clinical Oncology, Royal Postgraduate Medical School, Hammersmith Hospital, Du Cane Road, London W12 0HS; and ³Department of Oncology, St Mary's Hospital, Praed Street, London W2, UK

Keywords: AIDS, Kaposi's sarcoma, chemotherapy, radiotherapy, interferon

Kaposi's sarcoma (KS) was initially described in 1872¹ and was a rare disease with an indolent natural history occurring in elderly males of Mediterranean origin. With the onset of the AIDS epidemic in the late 1970s, cases of aggressive KS began to appear among homosexual and bisexual men.^{2,3} A more aggressive form of endemic KS had been found in Sub-Saharan Africa before the onset of the AIDS epidemic and has features in common with AIDS-KS including younger age of onset and involvement of structures other than the skin, in particular lymph nodes.⁴ It is possible that this form of KS is associated with immunosuppression due for example to malaria or malnutrition in a fashion analogous to Burkitt's lymphoma, a factor in favour of an infective co-factor in the pathogenesis of KS (see below). KS remains a major cause of mortality and morbidity among AIDS patients both in the developed world and in Africa and is an index disease for the diagnosis of AIDS.⁵ The incidence and prevalence of KS varies considerably between the different risk groups for HIV infection. Overall the Centers for Disease Control, Atlanta quotes a prevalence rate of 15% amongst all reported adult cases in the USA⁶, however, higher prevalence rates of 21-77% have been quoted for homosexual men^{7,8} with rates of 1-3% among other risk groups. The incidence of AIDS-related KS may be falling⁹ in the USA and Europe, although some studies have failed to confirm this¹⁰. Whether or not this is the case, the increasing survival of patients due to more effective management of opportunistic infection, plus the still rising incidence of new AIDS cases among homosexual men in the UK will ensure that KS will remain a major problem in the management of AIDS for some time to come.

PATHOLOGY AND PATHOGENESIS

The early stage KS lesions resemble granulation tissue whereas late stage lesions resemble

angiosarcomas or fibrosarcomas. The lesions are characteristically multifocal and do not appear to originate at a single primary site and disseminate. Microscopically, the characteristic feature is a proliferation of spindle-shaped cells, forming slit-like spaces containing extravasated red blood cells. In older lesions these may merge. The lesions are often infiltrated with inflammatory cells and fibroblasts and induce angiogenesis in surrounding blood vessels. The precise histogenesis of the Kaposi tumour cell is in doubt, the most likely candidate being endothelial cells.

The falling incidence reported from San Francisco⁹, the association of KS with sexually acquired HIV infection¹¹, and case reports of KS in HIV negative homosexuals in San Francisco¹² has led to the suggestion that induction of KS requires an infective co-factor. The lack of association with intravenous drug abuse and the finding that women were more likely to develop KS if their partners were bisexual rather than intravenous drug abusers¹¹ suggests that this as yet unidentified agent is transmitted primarily by sexual contact rather than the parenteral route. Precise figures for African patients with AIDS are more difficult to obtain but the pattern appears to be similar in that KS is relatively common and the principal mode of transmission among adults is sexual. Previous reports had implicated cytomegalovirus (CMV) as a candidate pathogen but more recent reports have failed to confirm this¹³.

Immunosuppression itself is an independent co-factor as KS also occurs among patients with other congenital or acquired immunodeficiency states such as post-transplant immunosuppression. Furthermore, KS lesions may regress in such patients if the immunosuppression is reversed¹⁴. The prognosis of AIDS-KS correlates with the degree of immunosuppression of the patient¹⁵.

Whatever the initial stimulus, the lesions appear to grow by autocrine (production by the cell of factors acting on the cell) and paracrine (production by adjacent cells, but acting only locally) growth factor production. A variety of different factors appear to be involved including interleukin-1-beta,

Sentinel

Pages 1-4

What is 'Gay Cancer'?

Names First-Person Story Continues

...the first person story continues...

...the first person story continues...

...the first person story continues...

If You Have Gay Cancer

...the first person story continues...

...the first person story continues...

...the first person story continues...

SENSITIVE LEGAL SERVICES

Barry Schneider
444 Montgomery Street
Room 1111
San Francisco
415-774-4444

A Burglar Only Needs One Opening

...the first person story continues...

...the first person story continues...

FACTORY ALL SECURITY SYSTEMS COMPANY

LABOR MEDICAL CARE

...the first person story continues...

...the first person story continues...

Best Deal in Town!

...the first person story continues...

...the first person story continues...

NATURAL BALANCE

...the first person story continues...

...the first person story continues...

Go WITH THE Sentinel

...the first person story continues...

...the first person story continues...

Hi-LANDS RESORT

...the first person story continues...

...the first person story continues...

Always Tan

...the first person story continues...

...the first person story continues...

Tablo 1.2. Centers for Disease Control sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri

Kategori A

- Aseptomatik HIV enfeksiyonu
- Akut, semptomatik HIV enfeksiyonu
- Persistan jeneralize lenfadenopati

Kategori B

Bu kategoride yer alan hastalıkların belirti veya bulguları hücresel immünitenin bozulmasıyla ilişkilidir; ancak kategori C kapsamına dâhil edilmeye uygun değildir.

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">» Basiller anjiyomatoz» Pelvis enfeksiyonları, özellikle tuboovaryan apse komplikasyonları» Birden fazla dermatomu etkileyen ya da aynı dermatomda tekrarlayan herpes zoster» İdiyopatik trombositopenik purpura» Bir aydan uzun süren ateş veya ishal gibi konstitüsyonel semptomlar | <ul style="list-style-type: none">» Listeriyoz» Oral kıllı lökoplaki» Orofaringiyal kandidoz» Kronik (>1 ay) veya tedavisi zor vulvovajinal kandidoz» Servikal displazi veya cارسinoma <i>in situ</i>» Periferik nöropati |
|---|---|

Kategori C AIDS tanımlayan hastalıklar

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">» Bronş, trakea veya akciğerlerde kandidoz» Özefagal kandidoz» Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri dışındaki sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları» Görme kaybıyla seyreden CMV retiniti» HIV ile ilişkili ansefalopati» Herpes simpleks enfeksiyonları: Kronik ülser (>1 ay) veya bronşit, pnömoni, özefajit» Yaygın veya ekstrapulmoner histoplazmoz» Kronik (>1 ay), intestinal izosporiyaz» Kaposi sarkomu» Yaygın veya ekstrapulmoner koksidiyoidomikoz» Ekstrapulmoner kriptokokkoz» Kronik, intestinal, bir aydan uzun süren kriptosporidiyoz | <ul style="list-style-type: none">» Burkitt lenfoması» İmmünoblastik lenfoma» Primer santral sinir sistemi lenfoması» Yaygın veya akciğer dışı <i>Mycobacterium avium complex</i> veya <i>Mycobacterium kansasii</i> enfeksiyonu» Diğer veya tanımlanmamış mikobakteri türleri ile enfeksiyon» <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi (PCP)» Tekrarlayan (yilda ikiden daha fazla) bakteriyel pnömoni» Progresif multifokal lökoansefalopati» Tekrarlayan <i>Salmonella sepsisi</i>» Tüberküloz» Tükenmişlik sendromu» İnvaziv serviks karsinomu |
|---|--|

ISBN 978-625-00-0448-7

HIV/AIDS
TANI İZLEM VE TEDAVİ
EL KİTABI

ARALIK 2021
SÜRÜM 2.0

EDITÖRLER

DENİZ GÖKENGİN . VOLKAN KORTEN . BEHİCE KURTARAN .
FEHMİ TABAK . SERHAT ÜNAL



HIV ve Kanser

- ✓ Bağışıklık sisteminin baskılanması
 - Kronik immünosupresif ajanlar kullanan solid organ nakli alıcıları ve ağır hücresele immün yetmezliği olan hastalar ile benzer
- ✓ Virüsün doğrudan etkileri
 - Proto-onkogenlerin aktivasyonu
 - Hücre döngüsü düzenlemedeki deęişiklikler
 - Tümör baskılayıcı genlerin inhibisyonu
 - Onkogeneze yol açan diğer genetik deęişiklikler

HIV ve Kanser

✓ Diğer onkojenik virüslerle koinfeksiyon

- HHV-8
- HPV
- EBV
- HBV / HCV
- Merkel hücreli poliomavirüs

✓ Çevresel faktörler

- Tütün kullanımı / Akciğer kanseri

✓ Antiretroviral ilaçların kullanımı (?)

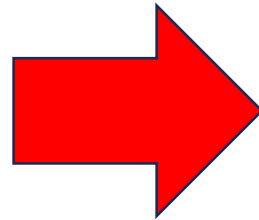
- Yaşam beklentisinin uzaması → Yaşamın bir noktasında kanser olasılığının artması

HIV İle İnfekte Bireylerde Kanser

Tablo 10.15. HIV ile enfekte bireylerde AIDS tanımlayıcı olan ve AIDS tanımlayıcı olmayan maliniteler*

AIDS tanımlayıcı maliniteler	Servikal kanser
	Kaposi sarkomu
	Non-Hodgkin lenfoma
AIDS tanımlayıcı olmayan maliniteler	Anal kanser
	Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
	Hodgkin lenfoma
	Diğerleri

- ✓ Sıklıkla erken yaşta
- ✓ Atipik patoloji (yüksek grade)
- ✓ İlerlemiş hastalık olarak ortaya çıkma
- ✓ Daha agresif seyretme



- ✓ Kanserin hızlı ilerlemesi
- ✓ Relaps oranlarının yüksek olması
- ✓ Tedavi yanıtınlığı

Cancer: Screening Methods⁽¹⁾

Problem	Persons	Procedure	Evidence of benefit	Screening interval	Additional comments
Anal cancer	MSM and persons with HPV-associated dysplasia ⁽¹⁾	Digital rectal exam ± anal cytology	Unknown; advocated by some experts	1-3 years	If anal cytology abnormal, anoscopy
Breast cancer	Women 50-74 years ⁽¹⁾	Mammography	↓ Breast cancer mortality	1-3 years	
Cervical cancer	HIV-positive women > 21 years	PAP smear or liquid based cervical cytology test	↓ Cervical cancer mortality	1-3 years	HPV genotype testing may aid PAP/liquid based cervical screening
Colorectal cancer	Persons 50-75 years or with a life expectancy > 10 years	According to local screening programme practice. Colonoscopy every 10 years if willing/able. If unable, annual faecal immunochemistry test (FIT) for occult blood, or multitarget stool DNA (MT-sDNA) testing every 3 years, or computed tomography colonography (CTC) every 5 years	↓ Colorectal cancer mortality	Depending on screening method used	
HepatoCellular Carcinoma (HCC)	HCC screening should follow current EASL guidelines* see pages 8, 81 and 115 ⁽¹⁾	Ultrasound (and alpha-fetoprotein)	Earlier diagnosis allowing for improved ability for surgical eradication	Every 6 months	* Risk factors for HCC in this population include family history of HCC, ethnicity (Asians, Africans), HDV and age > 45 years. EASL guidelines propose using the PAGE-B score in Caucasians to assess the HCC risk, however this score has not been validated in PLWH
Prostate cancer	Men > 50 years with a life expectancy >10 years	PSA ⁽¹⁾	Use of PSA is controversial	1-2 years	Pros: ↑ early diagnosis and modest ↓ prostate cancer specific mortality. Cons: overtreatment, adverse effects of treatment on quality of life
Lung Cancer	Age 50-80 years old who are at high risk of lung cancer (at least a 20 pack-year smoking history, and are either current smokers or former smokers having quit within the past 15 years)	Low-dose helical CT (where local screening programs are available)	↓ Lung cancer related mortality	Every year	Evidence confirmed in large RCT, but PLWH not included and there may be a higher false positive rate among PLWH

Servikal Neoplazi ve HIV

- ✓ 1993 yılı CDC tanımlarında düzenleme
 - Orta ve şiddetli servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) → Erken semptomatik HIV infeksiyonu bileşeni
 - İnvazif serviks kanseri → AIDS gösterge hastalığı
- ✓ Histolojik olarak kanıtlanmış CIN insidansı HIV ile yaşayan kadınlarda 4-5 kat daha yüksek
- ✓ Servikal kanser riski, HIV infeksiyonu olmayanlara göre 3-5 kat daha fazla
- ✓ **Persistan** HPV infeksiyonu premalign ve malign servikal hastalık patogenezinde önemli bir faktör
 - Gerekli ancak yeterli değil !

HIV ve HPV

✓ Baskılanmış bağışıklık >> Kalıcı HPV

- CD4 sayısı < 200 hücre/µL → CIN 2 kat ↑

Delmas MC et al. AIDS 2000; 14:1775

- İnvazif serviks ca → Daha düşük medyan CD4 sayısı, daha yüksek HIV RNA

Leitao MM Jr Cancer 2008; 112:2683

✓ HPV prevalansı daha yüksek

✓ Yüksek riskli HPV tipleri daha yaygın

Servikal Neoplazi ve HIV

- ✓ Klinik sunum benzer, ancak
 - Tanı anında ilerlemiş olma eğilimi daha yaygın
 - Metastaz yaygın, beklenmedik bölgelerde
 - AIDS aşamasında tanı
 - AIDS belirtileri nedeniyle serviks ca belirtilerinde maskelenme
- ✓ CIN1' in ilerleme riski HIV hastaları için net değil, daha hızlı ilerlemeyi gösteren çalışmalar var, veri eksik !

Massad LS et al. Obstet Gynecol 2004; 104:1077
Holcomb K, Obstet Gynecol 1998; 91:848

Servikal Neoplazi ve HIV – Tedavi Prensipleri

- ✓ Tedavi yaklaşımı HIV infeksiyonu olmayan bireylerle aynı
- ✓ HIV infeksiyonu olan bireylerde başarı oranı daha düşük
 - Hastaların yaklaşık % 20 - 60'ında tedaviden sonra CIN'in kalıcılığı ve nüksetmesi bildirilmiş

Greene SA, et al. JAMA 2019; 322:1570

- ✓ Kriyoterapi uygulanan hastalarda nüks oranı daha yüksek. Bu nedenle genel olarak ablasyon yerine eksizyon önerilir

Chung MH et al. JAMA Oncol 2021; 7:1514

- ✓ CIN'in eksik eksizyonu veya ablasyonu HIV infeksiyonu olan hastalarda daha sık
 - Eksizyon yapılan hastalarda cerrahi sınırdaki CIN görülme oranı HIV infeksiyonu olan bireylerde daha sık

Robinson WR Int J Gynecol Oncol 1998; 8:109.

Servikal Neoplazi ve HIV – ART

- ✓ CD4 sayılarında iyileşme ve HIV viral yükünde azalma ile
 - CIN insidansı ve nüks oranında azalma
 - Daha düşük serviks ca oranı
 - CIN lezyonlarında gerileme

Ahdieh-Grant L J, Natl Cancer Inst 2004;96:1070

Vulvar (VIN) ve Vajinal (VaIN) İnteraepitelyal Neoplazi

- ✓ Servikal intraepitelyal neoplazi / servikal kanser → Anal ve vulvar kanser deęerlendirmesi (HPV ile ilişkili diğer kanserler)
- ✓ HIV infeksiyonu → Vulvar dokudaki Langerhans hücree yoğunluğunda azalma → alt genital sistem bağışıklığının lokal mekanizmalarında bozulma
- ✓ HPV aşısı vulvar ve vajinal neoplazi insidansını azaltır
- ✓ VIN ve VaIN'in klinik belirtileri, HIV infeksiyonu olmayan hastalarla aynı
 - VIN hastaların yaklaşık %50'sinde asemptomatik
 - Vulvar kaşıntı, perineal ağrı veya yanma, dizüri, gözle görülür lezyon
 - VaIN neredeyse her zaman asemptomatik
 - Postkoital lekelenme veya vajinal akıntı

Tarama Yaklaşımı

- ✓ 21 yaş öncesi yapılması önerilmez
- ✓ 21 ila 29 yaş arası hastalar için tarama için servikal sitoloji (Pap smear veya sıvı bazlı servikovajinal preparatlar) önerilir
- ✓ ≥ 30 yaş hastalar için servikal sitoloji veya ortak test (servikal sitoloji + HPV testi)
 - Eş zamanlı servikal sitoloji olmadan tek başına HPV testi ÖNERİLMEZ
- ✓ Muayene anüs, vulva ve vajinanın kapsamlı görsel muayenesini içermelidir → HPV
- ✓ Servikal sitoloji toplam üç yıl boyunca 12 ayda bir yapılır
- ✓ Art arda yapılan üç servikal sitoloji normale üç yılda bir servikal sitoloji takibi yapılır
- ✓ 30 yaş ve üzeri olanlar için ortak testler her üç yılda bir gerçekleştirilir
- ✓ Tarama hastanın yaşamı boyunca devam eder, genel popülasyonda olduğu gibi 65 yaşında sona ermez
- ✓ HIV infeksiyonunun kontrolü zayıf ise ya da hastanın ART uyumsuzluğu varsa → daha sık tarama

Accuracy of Papanicolaou Test among HIV-Infected Women

Jean R. Anderson,¹ Pangaja Paramsothy,³ Charles Heilig,⁴ Denise J. Jamieson,⁴ Keerti Shah,² and Ann Duerr,⁴
for the HIV Epidemiology Research (HER) Study Group^a

- CDC tarafından
- Araştırma Çar
- HIV ile infeksi
- 1993 – 1999 a
- Pap smear son
- Sonuçlar

YILLIK KOLPOSKOPİ GEREKÇESİ

- Servikal displazi oranının yüksek olması
- Eş zamanlı vulvar, vajinal ve anal neoplazilerin oranının daha yüksek olması
- Hafif derecede anormal smear sonucunun yüksek oranda histolojik CIN ile ilişkisi

miyoloji

- Sitolojik bulgular ile kolposkopik ve histolojik bulgular arasındaki uyum yüksek
- Sitolojisi normal ancak biyopsisi anormal olan 19 hastanın % 95'inde bir yıl içinde anormal servikal sitoloji
- Veriler HIV ile infekte tüm kadınlarda rutin kolposkopi ihtiyacını desteklememektedir

Kolposkopi Ne Zaman?

- ✓ Sitoloji negatif, insan papilloma virüsü (HPV) pozitif
 - Ortak testi bir yıl içinde tekrarlayın
 - İlk HPV sonuçları HPV 16 veya HPV 16/18'i tanımlıyorsa kolposkopi önerilir
 - Bir yılda ortak testlerden herhangi biri anormalse (yani anormal sitoloji veya HPV pozitif) kolposkopi yapılmalıdır
- ✓ Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US)
 - HPV testi pozitif ise kolposkopi yapılmalıdır
 - HPV testi mevcut değilse veya yapılmıyorsa 6 ila 12 ay sonra sitoloji tekrarı
 - Tekrarlanan sitolojide ASC-US'ye eşit veya daha şiddetli bir sonuç olması durumunda kolposkopi

Anal Kanser ve HIV

- ✓ Anal kanal ve serviks, embriyolojik, histolojik ve patolojik özellikleri paylaşır
 - Her ikisi de embriyonik kloakal membrandan gelişir
 - Her ikisi de normal metaplastik değişiklik ve HPV enfeksiyonuyla ilişkili anormal değişiklik gösterebilir
- ✓ Çoğunlukla persistan HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir
 - Anal ve rektal SCC de dahil anal kanserlerin yaklaşık %91'inden sorumlu (CDC,2022)
 - HIV durumundan bağımsız HPV tip 16 en sık görülen yüksek riskli tip
 - Preinvaziv (skuamöz intraepitelyal lezyonlar [SIL]) veya invazif (anal kanser) hastalık olarak ortaya çıkabilir
 - Sıklıkla multifokaldir ve kolposkopik muayene ile vulvar, vaginal, servikal kanser olup olmadığı da araştırılmalıdır
- ✓ HIV ile yaşayan, erkeklerle seks yapan erkeklerde (ESE) daha sık görülür
- ✓ Diğer risk faktörleri
 - HIV ile yaşayan ESE bireyde HBV koinfeksiyonu
 - Düşük CD4 hücre sayısı
 - Sigara

NYSDOH AIDS Intitute Guideline: Screening For Anal Dysplasia And Cancer In Adults With HIV (2022)
www.hivguidelines.org

Anal Kanser ve HIV

- ✓ 25 yaş altı bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde ve 40 yaş altı bağışıklık sistemi yeterli bireylerde anal kanser insidansı düşük
- ✓ 35 yaş ve üzeri HIV ile yaşayan bireylerin, ESE, trans bireylerle seks yapan yetişkinlerin yıllık Pap ile taranması öneriliyor
 - Anoskopi veya anal muayene öncesinde hücreleri toplamak için suyla nemlendirilmiş polyester elyafı çubuk ile alınan örnekte anal sitoloji
 - Anormal sitoloji varlığında HRA (yüksek çözünürlüklü anoskopi)
- ✓ Kaşıntı, kanama, ele gelen kitleler veya nodüller, ağrı, tenesmus veya rektal dolgunluk hissi gibi anal semptomlar hakkında yıllık olarak bilgi alınmalı
- ✓ Perianal bölgenin görsel muayenesi yapılmalı

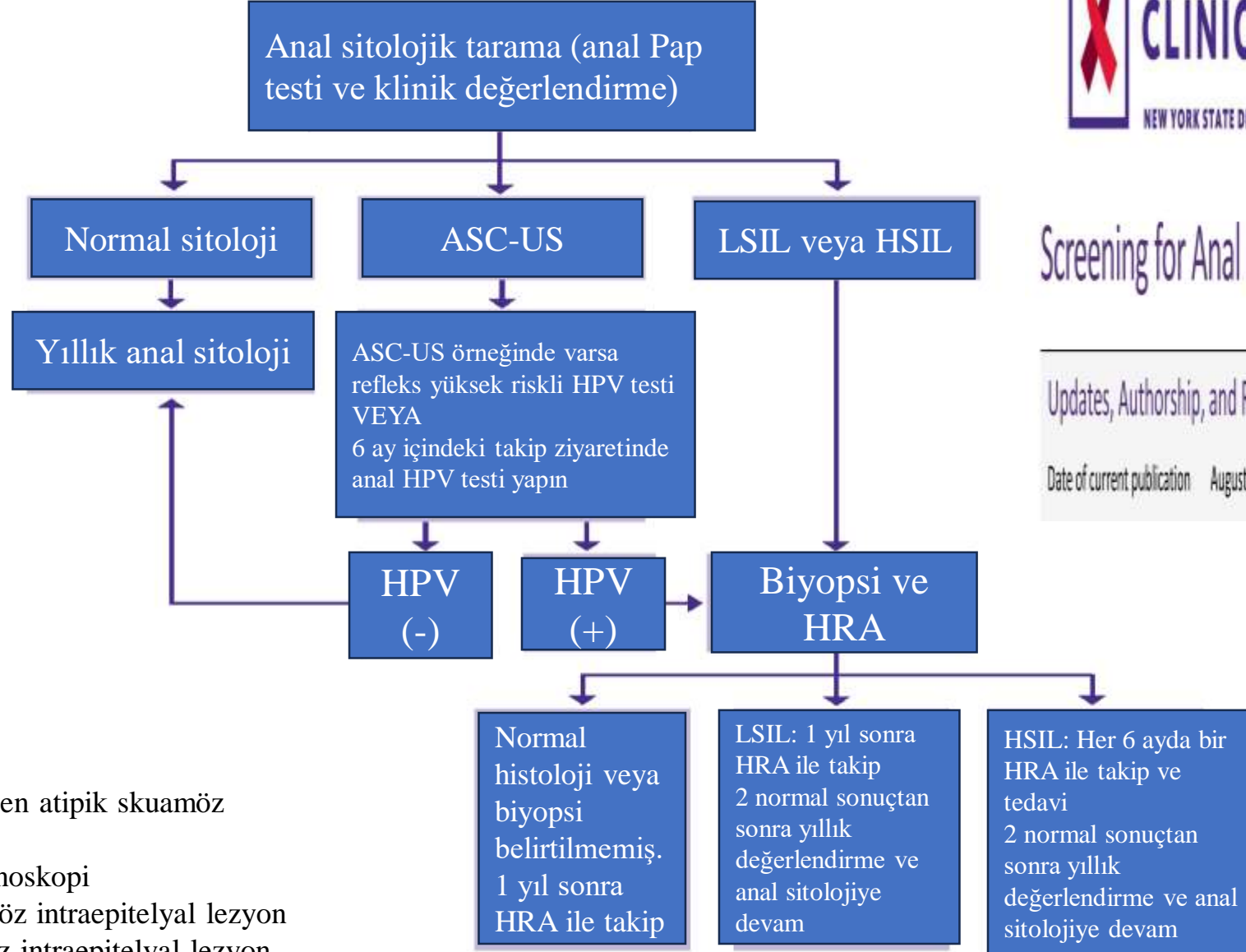
NYSDOH AIDS Intitute Guideline: Screening For Anal Dysplasia And Cancer In Adults With HIV (2022)
www.hivguidelines.org



Screening for Anal Dysplasia and Cancer in Adults With HIV

Updates, Authorship, and Related Guidelines

Date of current publication August 9, 2022



ASC-US: Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler

HRA: Yüksek çözünürlüklü anoskopi

HSIL: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon

LSIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon.

Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males

Anna R. Giuliano, Ph.D., Joel M. Palefsky, M.D., Stephen Goldstone, M.D., Edson D. Moreira, Jr., M.D., Mary E. Penny, M.D., Carlos Aranda, M.D., Eftyhia Vardas, M.D., Harald Moi, M.D., Heiko Jessen, M.D., Richard Hillman, M.D., Yen-Hwa Chang, M.D., Daron Ferris, M.D., Danielle Rouleau, M.D., Janine Bryan, Ph.D., J. Brooke Marshall, Ph.D., Scott Vuocolo, Ph.D., Eliav Barr, M.D., David Radley, M.S., Richard M. Haupt, M.D., and Dalya Guris, M.D.

- ✓ Randomize, plasebo kontrollü, çift kör
- ✓ 18 ülkeden 16 - 26 yaş arası 4065 sağlıklı erişkin ve ergen erkek
- ✓ Dört değerlikli HPV aşısının, HPV-6, 11, 16 veya 18 ile ilişkili dış genital lezyonların insidansına etkisi değerlendirilmiş
- ✓ ITT popülasyonda, aşı grubunda 36, plasebo grubunda 89 dış genital lezyon saptanmış. **Etkinlik %60,2** (%95 güven aralığı [GA], 40,8 ila 73,8), **etkililik %65,5** (%95 GA, 45,8 ila 78,6)

CONCLUSIONS

Quadrivalent HPV vaccine prevents infection with HPV-6, 11, 16, and 18 and the development of related external genital lesions in males 16 to 26 years of age.

ORIGINAL ARTICLE

HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia

Joel M. Palefsky, M.D., Anna R. Giuliano, Ph.D., Stephen Goldstone, M.D.,

N Engl J Med 2011;365:1576-85.

CONCLUSIONS

Use of the qHPV vaccine reduced the rates of anal intraepithelial neoplasia, including of grade 2 or 3, among men who have sex with men. The vaccine had a favorable safety profile and may help to reduce the risk of anal cancer. (Funded by Merck and the National Institutes of Health; ClinicalTrials.gov number, NCT00090285.)

- ✓ qHPV aşısının HPV-6, 11, 16 veya 18 ile ilişkili anal intraepitelyal neoplaziye karşı **etkinliği**, ITT popülasyonda **%50,3** (%95 CI, 25,7 ila 67,2) ve per protokol etkililik popülasyonunda **%77,5** (% 95 CI, 39,6 ila 93,3)
- ✓ HPV ilişkili 2. veya 3. derece anal intraepitelyal neoplazi oranı ITT popülasyonda **%54,2** (%95 GA, 18,0'dan 75'e) per protokol etkililik popülasyonunda **%74,9** (%95 GA, 8,8 ila 95,4) **azaldı**

Anal Kanser ve HIV

- ✓ HPV aşılması
- ✓ HSIL için gözlem yerine tedavi
- ✓ Asemptomatik LSIL'in tedavisi, bunların kanser öncesi lezyonlar olarak kabul edilmemesi nedeniyle hekim ve hastanın ortak kararı
- ✓ LSIL'li tüm hastalara HSIL ve invaziv anal kanseri ekarte etmek için yüksek çözünürlüklü anoskopi (HRA) yapılmalı ve tekrarlayan veya ortaya çıkan lezyonlar açısından düzenli olarak takip edilmelidir.

Akciğer Kanseri ve HIV

- ✓ HIV ile infekte bireylerde akciğer kanseri görülme sıklığı yaklaşık 2-4 kat artmaktadır
 - İmmünosupresyon, HIV'in tümör çoğalmasını ve anjiyogenezi teşvik eden doğrudan onkogenik özellikleri, kronik immün aktivasyonu ve tekrarlayan infeksiyonlar
- ✓ Artış, ART kullanılmaya başlanmasından önce ve sonra nispeten sabit kalmıştır
- ✓ HIV popülasyonunda sigara içme prevalansında artış olmakla birlikte, sigara bırakma sonrasında dahi akciğer kanseri riski yüksek kalır

Kirk GD, Clin Infect Dis 2007; 45:103.

Sigel K, Curr Opin HIV AIDS 2017; 12:31

- ✓ Akciğer kanseri daha genç yaşta ortaya çıkabilir

D'Jaen GA, Clin Lung Cancer 2010; 11:396.

Akciğer Kanseri ve HIV

- ✓ Retrospektif çalışmalar, HIV enfeksiyonu ile akciğer kanserine özgü mortalite artışı arasında ilişkiye işaret etmektedir
- ✓ Hastanın genel tıbbi durumu izin veriyorsa, akciğer kanseri ve HIV enfeksiyonu olan hastalar için agresif tedavi önerilir

Lavole A, Eur Respir J 2020; 56.

Ferrara R, Transl Lung Cancer Res 2021; 10:2955

Akciğer Kanseri ve HIV

- ✓ Göğüs radyografisi ve/veya balgam sitolojisi ile akciğer kanseri taraması yapılması önerilmez.
 - Yedi büyük ölçekli kontrollü klinik çalışma (6 randomize, 1 randomize olmayan) sonucu
- ✓ Yüksek riskli bireylerde düşük doz toraks BT
 - 50 yaş ve üzeri
 - ≥ 20 paket-yıl sigara içme öyküsü olan
 - Sigara içmeye devam eden
 - Son 15 yıl içinde sigarayı bırakmış kişiler
- ✓ Sigarayı bırakma, akciğer kanseri ile ilişkili ölüm ve komplikasyonları önlemede taramadan daha iyi kanıtlanmış ve güçlü bir müdahaledir

Lenfoma ve HIV

- ✓ HIV ile yaşıyan kişilerin % 25 - 40' ında malignite gelişir, yaklaşık %10' unda ise Hodgkin dışı lenfoma (NHL) gelişir
- ✓ HIV ile yaşıyan kişilerde lenfoma gelişme riski önemli ölçüde artmıştır
- ✓ HIV ile ilişkili lenfomaların yaklaşık % 70 - 90'ı oldukça agresiftir ve neredeyse yalnızca DLBCL ve Burkitt lenfomanın immünoblastik varyantıdır.
- ✓ HIV infeksiyonunda T hücreli lenfomalar nadir olmakla birlikte, genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık 15 kat arttığı gösterilmiştir

Lenfoma ve HIV

✓ HIV ilişkili Hodgkin dışı lenfomalar (NHL)

- Sistemik NHL
 - Burkitt lenfoma (% 25)
 - Diffüz büyük B hücreli lenfoma (% 75)
 - Plazmablastik lenfoma (<% 5) *
 - T hücreli lenfoma (% 1-3)
 - Sessiz B hücreli lenfoma (<% 10)
- Primer merkezi sinir sistemi (SSS) lenfoması (<%15)
- Primer efüzyon (veya vücut boşluğu) lenfoması (<%1) *

✓ Hodgkin lenfoma

- AIDS tanımlamayan en yaygın malignite
- Genel popülasyona göre 15-30 kat ↑
- EBV koinfeksiyonu yaygın (%75-100)
- CD4 hücre sayısı ile ilişkisi belirsiz (NHL < 100 hücre/µL / Burkitt > 200 hücre/µL)
- ART' nin etkisi çelişkili

Lenfoma ve HIV – Risk Faktörleri

✓ CD4 sayısı

- NHL, ilerlemiş HIV enfeksiyonu olan hastalarda ve CD4 < 100 hücre/µL olan hastalarda görülür
- HIV ile ilişkili Burkitt lenfoma nispeten genç hastalarda ve/veya CD4 sayısı tipik olarak 200 hücre/µL'nin üzerinde olduğunda gelişir
- Primer SSS lenfomasında etkilenen hastalarda genellikle CD4 <50 hücre/ µL

✓ HIV viral yükü

- NHL riski, plazma HIV RNA düzeyleri >100.000 kopya/mL olanlarda, önemli ölçüde artmaktadır

✓ ART'nin Etkisi

- AIDS tanımlayan kanserlerin görülme sıklığında ↓, anal, akciğer, karaciğer ve prostat kanserlerinin yanı sıra Hodgkin lenfoma gibi AIDS tanımlamayan kanser türlerinin görülme sıklığında ↑

✓ Genetik faktörler

- HIV ile yaşayan ve CCR5-32 delesyonuna sahip kişilerin HIV ile ilişkili lenfoma geliştirme olasılığı üç kat ↓

✓ Aile öyküsü

Lenfoma ve HIV – Klinik Özellikler

✓ HIV ilişkili lenfomaların;

- İleri evre hastalık
- Konstitüsyonel semptomlar ("B" semptomları; ateş, kilo kaybı, gece terlemesi)
- Ekstranodal tutulum veya olağandışı bölge tutulumu (vücut boşluğu, yumuşak doku vb)

olarak ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir.

✓ Agresif histolojiler ve ekstranodal hastalık yaygın → onkolojik acil durum riski artar

- Tümör lizis sendromu, hava yolu veya gastrointestinal kanal tıkanıklığı, beyin veya meninks tutulumu

✓ Lenfomaların ortaya çıkışı histolojik alt tipe göre değişebilir

✓ Kemik iliği tutulumu asemptomatik olabilir veya sitopeniler ile birlikte ortaya çıkabilir

Lenfoma ve HIV

- ✓ Lenfoma için kesin bir hematolojik veya radyografik tarama testi bulunmamaktadır
- ✓ Lenfoma riskinin yüksek olması nedeniyle;
 - Çapı en az 2 cm'ye kadar büyümüş
 - En az bir ay kalıcı olan
 - Başka bir durumla kolayca açıklanamayan
 - Ateş, kilo kaybı, şiddetli gece terlemesi veya serum laktat dehidrojenaz (LDH) artışı gibi sistemik belirtilerin eşlik ettiği lenf bezi için biyopsi düşünülmelidir

Meme Kanseri ve HIV

- ✓ HIV infeksiyonunun meme kanseri insidansı üzerinde etkisi küçüktür
- ✓ Meme kanseri ortaya çıktığında kötü prognoz özelliklerinin sıklığı nispeten fazla
 - Yüksek dereceli duktal carsinoma in situ (DCIS)
 - İki taraflı tutulum
 - Az farklılaşmış karsinomlar
 - Erken metastaz eğilimi
- ✓ CD4 >200 hücre/ mm^3 ve HIV viral yük kontrollü ise HIV negatif bireyler gibi tedavi edilir
 - Erken meme kanserinin agresif tedavisi olumlu sonuç verebilmekte
- ✓ Meme kanserine özgü mortalite HIV negatif hastalara göre daha yüksek

Meme Kanseri ve HIV

- ✓ 50-74 yaş arası kadınlar için 1-2 yılda bir mamografi (EACS)
- ✓ 40 yaşından genç kadınların rutin taramasını önerilmemekte
- ✓ USPSTF rutin taramanın 40 yaşında başlatılmasını önermektedir*
 - 1-2 yılda bir mammografi
 - Mammografi daha az duyarlı
 - Yanlış pozitiflik ve aşırı tanı riski, net fayda belirsiz
- ✓ Amerikan Kanseri Derneği hem de Avrupa tarama kılavuzları taramaya 45 yaşında başlanmasını önermektedir**
- ✓ Klinisyen veya hasta tarafından yapılan meme muayenesi tek tarama yöntemi olarak önerilmez

*Start Mammograms at 40, Not 50, USPSTF Suggests. Cancer Discov 2023; 13:1506

**Oeffinger KC, JAMA 2015; 314:1599.

European Commission Initiative on Breast Cancer. Screening ages and frequencies(Accessed on May 12, 2022)

Kolorektal Kanser ve HIV

- ✓ HIV ile infekte bireylerde daha genç yaşta ortaya çıkabilir ve daha agresif olabilir
- ✓ İlerlemiş neoplazi (≥ 10 mm adenomlar, villöz histoloji, yüksek dereceli displazi ve adenokarsinom) HIV ile infekte bireylerde daha sık
- ✓ HIV ile yaşayan bireylerde sağ kolon yerleşimi daha sık → Tarama için kolonoskopi tercih edilmeli (esnek sigmoidoskopi yerine)
- ✓ 50-75 yaş arası hastalarda tarama önerilir
- ✓ BT kolonografi ve dışkı DNA testi dahil diğer tarama yöntemlerinin zararlarını ve faydalarını belgeleyen yeterli kanıt yoktur

Prostat Kanseri ve HIV

- ✓ HIV infeksiyonunun prostat kanseri görülme sıklığı üzerinde önemli bir etkisi yoktur
- ✓ ART'nin PSA düzeylerini, klinik görünümü, tümör derecesini veya evresini ya da sonucu etkilediği yönünde veri yok
- ✓ Ne genel popülasyondan ne de HIV infeksiyonu olanlardan elde edilen veriler şu anda prostat kanseri için yaygın taramayı desteklemiyor

HCC ve HIV

- ✓ HIV ile yaşayan bireylerde HBV veya HCV koinfeksiyonu, fibrozisi hızlandırarak, siroz, son dönem karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinom (HCC) riskini artırır
- ✓ ART sonrası HIV ile infekte kişilerde HCC riskinin yaklaşık beş ila altı kat arttığı gözlenmiş
 - HBV ve/veya HCV koinfeksiyon oranlarının yüksek olması
 - ART ile tedavi edilen hastalarda daha uzun sağ kalım
 - HIV'in indüklediği immünosupresyon

HCC ve HIV

- ✓ Genel popülasyonda HCC taramasına ilişkin sınırlı kılavuz bulunmaktadır
 - HCC açısından yüksek risk taşıyan gruplarda her 6 ayda bir karaciğer US
 - AFP ? (tarama testi olarak yararlı olmaya yetecek duyarlılık ve özgüllüğe sahip değil)
- ✓ HIV hastalarında HCC vakası öncelikle siroz ortamında (%95) ortaya çıkar
→ Tarama için düşünülen hastaların karaciğer nakli için de uygun olmaları gerekir
 - HIV infekte bireylerin nakil için Milan kriterlerini karşılaması, CD4>200 hücre/µL, HIV viral yük<50 kopya/mL olmalı
 - Uygun HIV ile infekte kişilerin iki yılda bir karaciğer ultrasonografisi ile taraması

KANSER	POPULASYON	PROSEDÜR	FAYDA KANITI	TARAMA PERİYODU	NOTLAR
Anal Kanser	MSM ve HPV ile ilişkili displazisi olan kişiler	Dijital rektal muayene ± anal sitoloji	Bilinmiyor; uzman görüşü	1-3 Yıl	Anal sitoloji anormal ise anoskopi
Meme Kanseri	50-74 yaş kadınlar	Mamografi	Meme kanseri mortalitesini ↓	1-3 Yıl	HPV genotip testi PAP/sıvı bazlı servikal taramaya yardımcı olur
Servikal Kanser	21 yaş üstü HIV pozitif kadınlar	PAP smear veya sıvı bazlı servikal sitoloji testi	Servikal kanser mortalitesini ↓	1-3 Yıl	
Kolorektal	50-75 yaş arası veya yaşam beklentisi > 10 yıl olan kişiler	Yerel tarama programı / 10 yılda bir kolonoskopi / Gizli kan için yıllık dışkı immünokimya testi (FIT) / 3 yılda bir çok hedefli dışkı DNA'sı (MT-sDNA) / BT / 5 yılda bir kolonografi (CTC)	Kolorektal kanser mortalitesini ↓	Kullanılan tarama yöntemine bağlı olarak	
HCC	Mevcut EASL yönergelerine göre	Ultrason (ve alfafetoprotein)	Cerrahi kür için erken teşhis	6 ayda bir	HCC için risk faktörleri; Ailede HCC öyküsü / etnik köken (Asya, Afrika) / HDV / > 45 yaş.
Prostat Kanseri	Yaşam beklentisi >10 yıl olan 50 yaş üstü erkekler	PSA	PSA'nın kullanımını tartışmalıdır	1-2 Yıl	(+): ↑ erken tanı ve mortalite ↓ (-) : Aşırı tedavi, tedavinin yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri
Akciğer Kanseri	Akciğer kanseri riski yüksek olan 50-80 yaş arası	Düşük doz helikal BT (yerel tarama programlarının mevcut olduğu yerlerde)	Akciğer kanserine bağlı mortalite ↓	Her yıl	Geniş RKÇler ile doğrulanmış kanıtlar (PLWH dahil değil, yüksek bir yanlış pozitiflik riski)

HIV İle Yaşayan Bireyde Kanseri Riskini Azaltmak

- ✓ Sigara ve alkol bırakma programları
- ✓ HPV aşısı uygulamaları
- ✓ Hepatit B virüsü aşısı programları ve hepatit B enfeksiyonunun tedavisi
- ✓ Hepatit C enfeksiyonunun tedavisi

