

HIV ile Yaşayan Bireylerde Kanser

-Epidemiyolojik Veriler-

Dr. Murat KUTLU

Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019

A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019

23,6 milyon yeni vaka/yıl

10 milyon ölüm/yıl

Dünya genelinde ölüm sayısı, kaybedilen yaşam yılı sayısı bakımından kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada

2010'dan 2019'a kadar vaka ve ölüm sayısında en büyük yüzdesel artış, düşük ve düşük-orta gelir düzeyinde

Küresel kanser yükü büyüktür ve büyümeye devam etmektedir

HIV İnfeksiyonu Kanser İlişkisi

Kanser ile HIV/AIDS arasındaki ilişki salgının başından beri bilinmektedir.

HIV ile yaşayanlarda kanser riski genel popülasyona göre daha yüksektir.

AIDS tanımlayan kanserler

- Kaposi sarkomu (KS),
- Başlangıçta primer SS lenfoması sonra Hodgkin dışı lenfoma (NHL)
- Serviks kanseri,

Kanser gelişiminde rol oynayan faktörler

HIV enfeksiyonu

İmmün yetmezlik
İmmün yaşlanma
İmmün aktivasyon ve inflamasyon
T ve B hücre tükenmesi
Viral replikasyon*

HPV, EBV, HHV-8, HBV ve HCV enfeksiyonları

- Onkogenez
- Ortak bulaş yolu (cinsel ilişki, IDU), yüksek birliktelik

Sigara, alkol vb.

Sigara için %50-80 birliktelik

Yaşlanma

Normal popülasyon ile benzer beklenen yaşam süresi

HIV İnfeksiyonu Kanser İlişkisi

Kanser gelişme riski
artışı

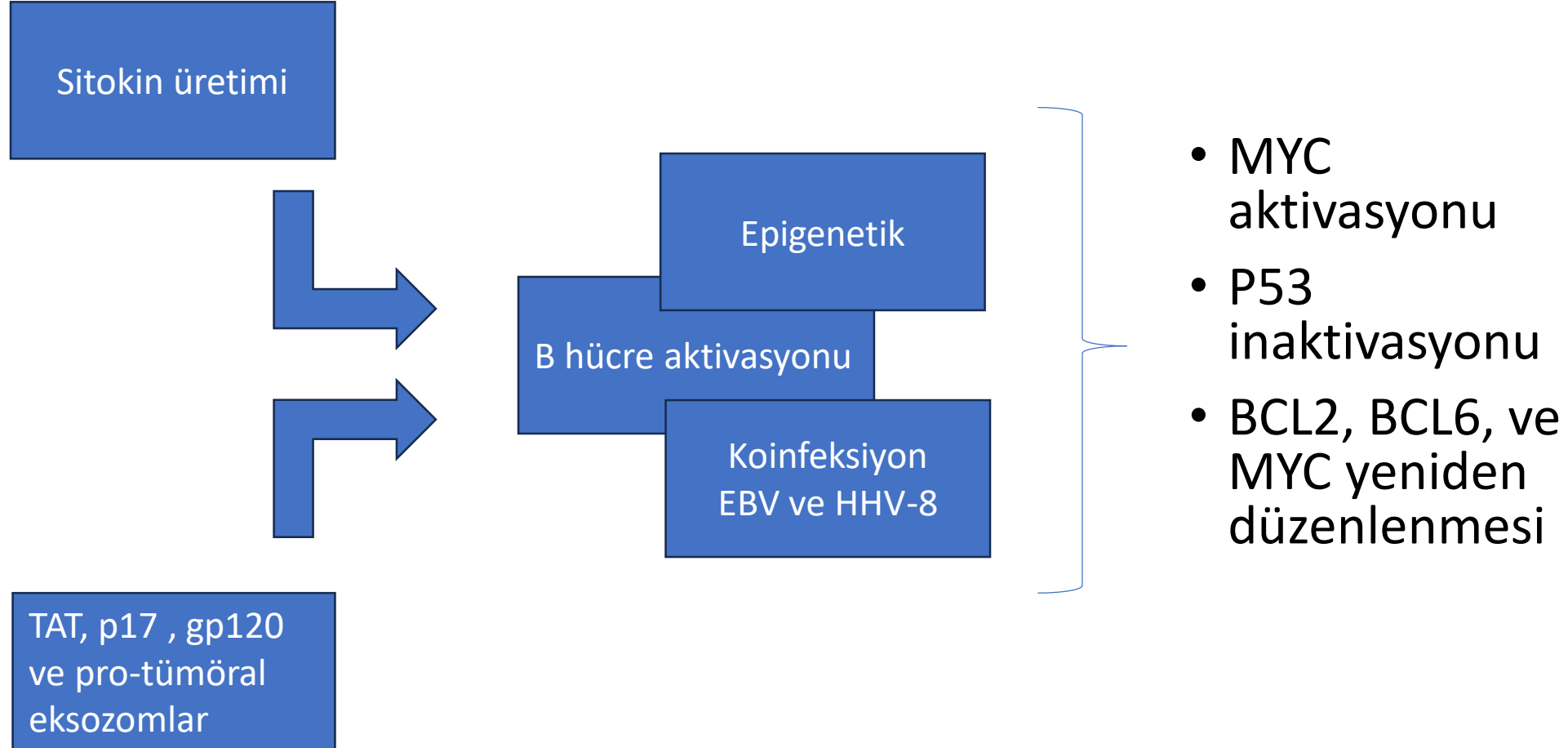
Daha genç yaşta
kanser

Daha ileri evre kanser

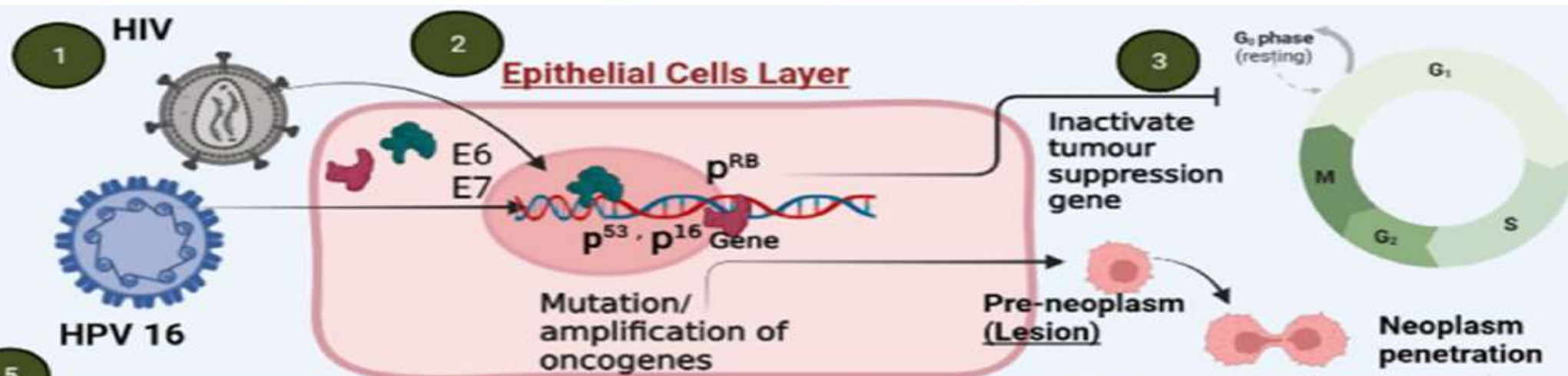
Artmış mortalite

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, epidemiyolojik verilerle HIV'i insanlar için lenfomajenik ve karsinojenik olarak sınıflandırmıştır.

Lenfomagenezis



A systematic review on the molecular and clinical association between Human Papillomavirus and Human Immunodeficiency Virus co-infection in Head, Neck and Oral squamous cell carcinoma



The presence of HIV gene increases the overexpression of HPV-E6, E7 oncoprotein to induce further p53 and Rb inhibition.

HIV gene along with HPV- E6 and E7 oncoprotein provoke additional genetic alterations and their actions induce p53 and Rb inhibition.

FIGURE 2 Diagram showing HIV and HPV co-infection where HIV genes exacerbates and accelerates the effect of HPV virus and thus leading to early but slow carcinogenesis.

AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler

Hodgkin lenfoma

Anal kanser

Hepatosellüler
kanser

Akciğer kanseri

Orofarengeal kanser

İnfeksiyon ilişkili

etiopatogeneizde HPV, EBV, HHV-8 (KHSV),
HBV ve HCV'nin yer aldığı kanserler

İnfeksiyon ilişkili olmayan

AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler

Anus and anal canal	28.33 (20.30-38.96)
Vulva and vagina	14.13 (7.58-26.36)
Hodgkin lymphoma	10.93 (9.05-13.20)
Eye and adnexa	8.97 (2.95-27.28)
Penis	7.60 (3.68-15.70)
Liver	5.54 (4.39-7.00)
Skin nonmelanoma	4.41 (2.80-6.92)
Nasal cavity, middle ear, and accessory sinuses	3.29 (1.55-6.98)
Lip, oral cavity and pharynx	3.15 (2.25-4.41)
Lip	2.85 (1.47-5.54)
Salivary glands	3.32 (0.28-39.12)
Nasopharynx	3.06 (1.88-4.97)
Tongue	2.44 (1.84-3.22)
Tonsil	2.32 (1.74-3.09)
Oropharynx	2.23 (0.25-20.18)
Uterus	2.61 (1.05-6.52)
Head and neck	2.06 (1.32-3.22)
Larynx	2.21 (1.50-3.24)
Esophagus	2.16 (1.35-3.46)
Stomach	1.86 (1.36-2.54)

Mesothelial and soft tissue	3.50 (2.10-5.81)
Multiple myeloma	3.41 (2.44-4.77)
Biliary tract	3.19 (0.78-13.02)
Bone and joints	2.94 (1.53-5.64)
Trachea, bronchus, and lung	2.48 (1.94-3.16)
Leukaemia	2.81 (2.18-3.62)
Brain and central nervous system	2.80 (1.80-4.37)
Small intestine	2.53 (1.15-5.54)
Ovary	2.40 (1.53-3.77)
Thymus, heart, mediastinum, and pleura	2.17 (0.90-5.21)
Testis	2.10 (1.43-3.11)
Pancreas	1.99 (1.32-3.01)
Kidney and renal pelvis	1.47 (0.98-2.21)
Gallbladder	1.39 (1.01-1.90)

Incidence and mortality of non-AIDS-defining cancers among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis

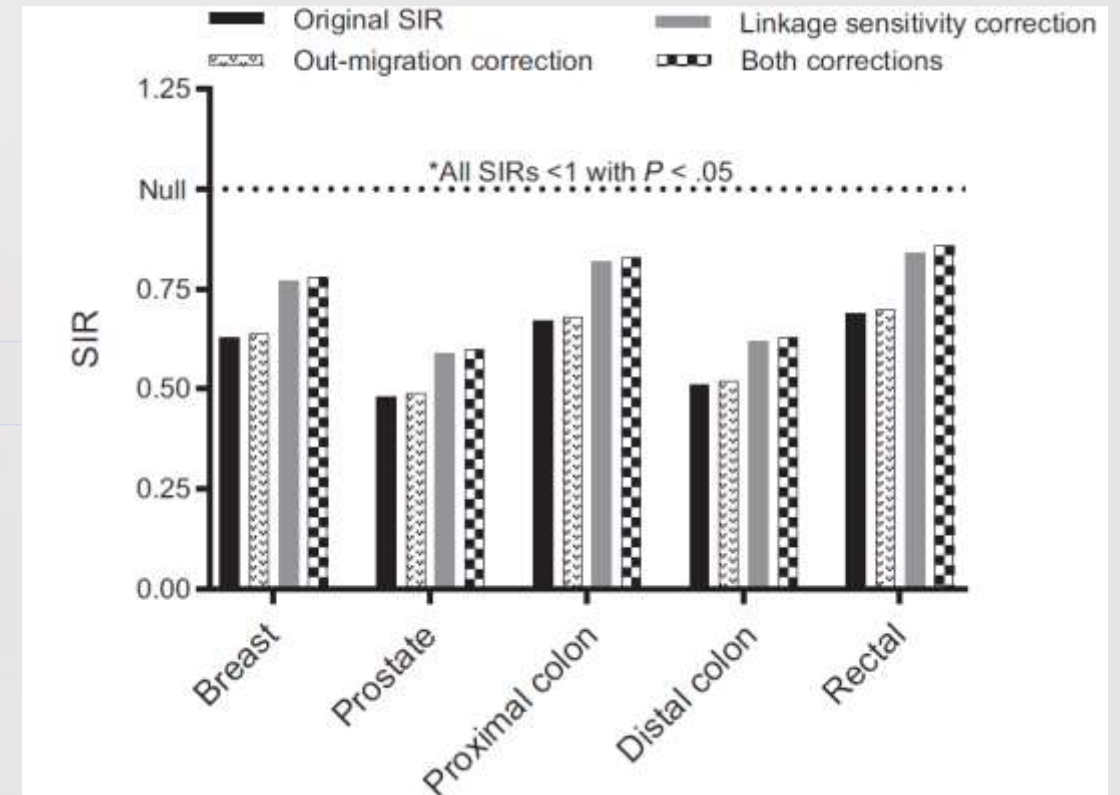
Tanwei Yuan,^{a,†} Yuqing Hu,^{a,†} Xinyi Zhou,^{a,†} Luoyao Yang,^{a,†} Hui Wang,^{b,c,d} Linghua Li,^{e,f} Junfeng Wang,^{g,h} Han-Zhu Qian,ⁱ Gary M. Clifford,^j and Huachun Zou^{a,k,*}

AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler

Meme kanseri

Prostat kanseri

Kolon kanseri



Incidence and mortality of non-AIDS-defining cancers among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis

Tanwei Yuan,^{a,1} Yuqing Hu,^{a,1} Xinyi Zhou,^{a,1} Luoyao Yang,^{a,1} Hui Wang,^{b,c,d,f} Linghua Li,^{e,f} Junfeng Wang,^{g,h} Han-Zhu Qian,ⁱ Gary M. Clifford,^j and Huochun Zou^{a,k,*}

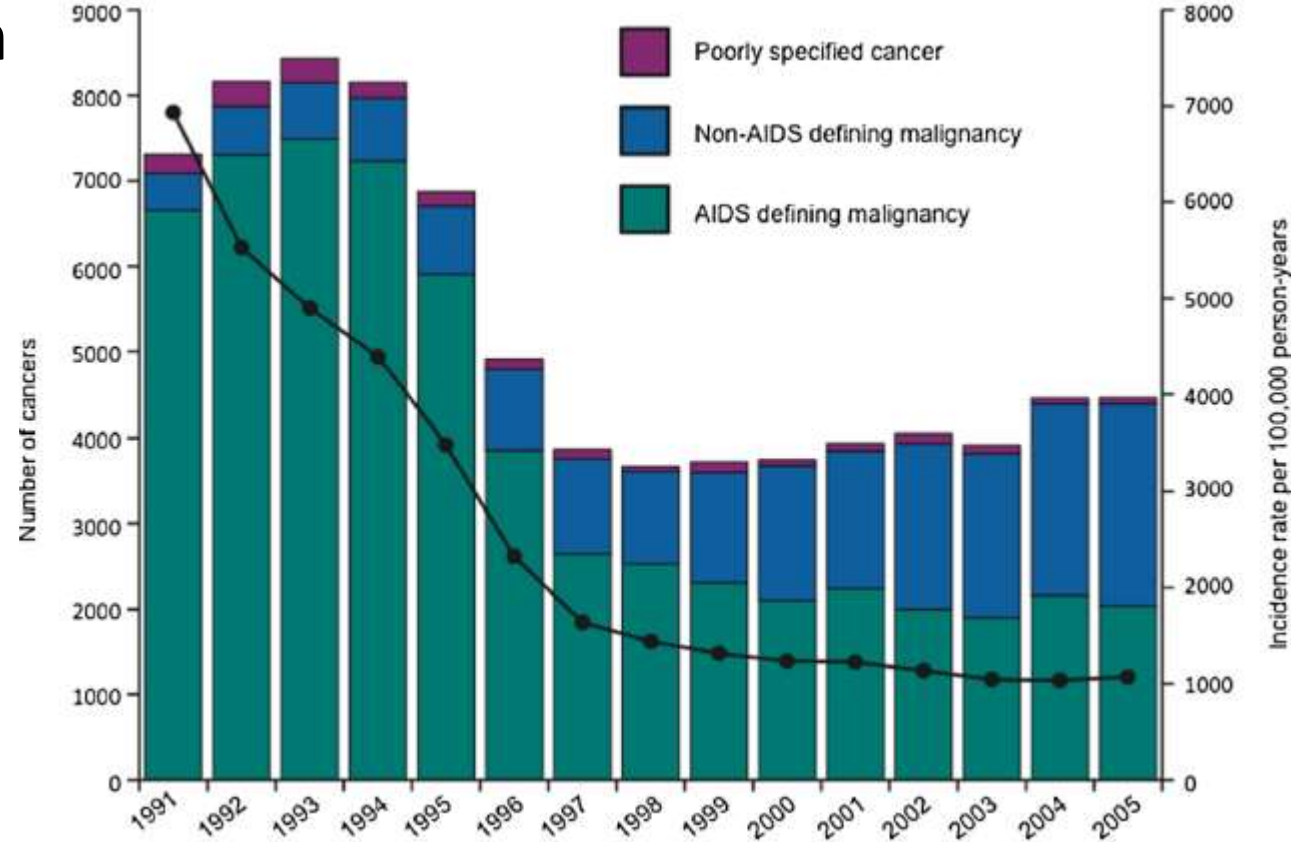
Ann Intern Med. 2018

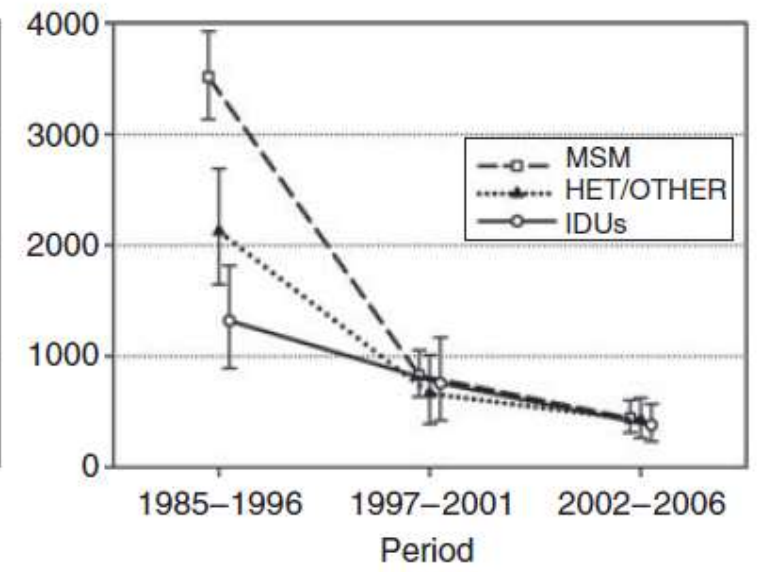
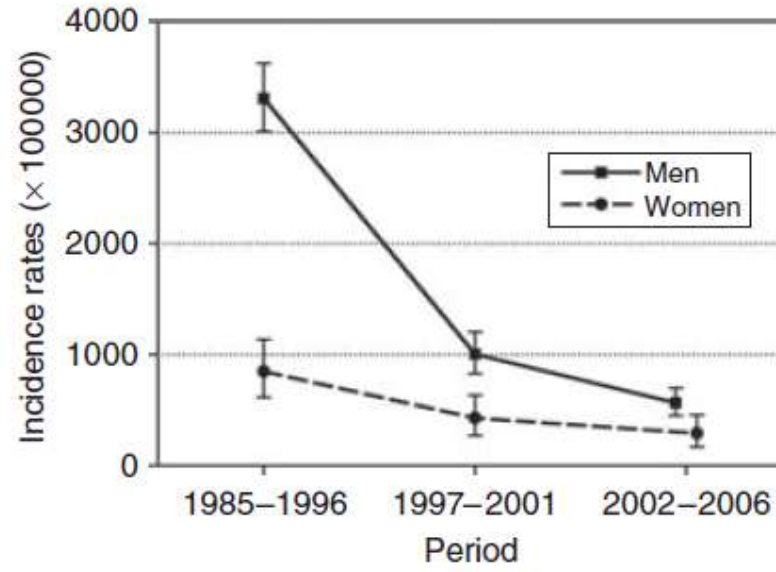
JNCI J Natl Cancer Inst (2018) 110(9): d

Prostate Cancer and Prostatic Diseases (2021) 24:24–34

Epidemiyolojik deęişim

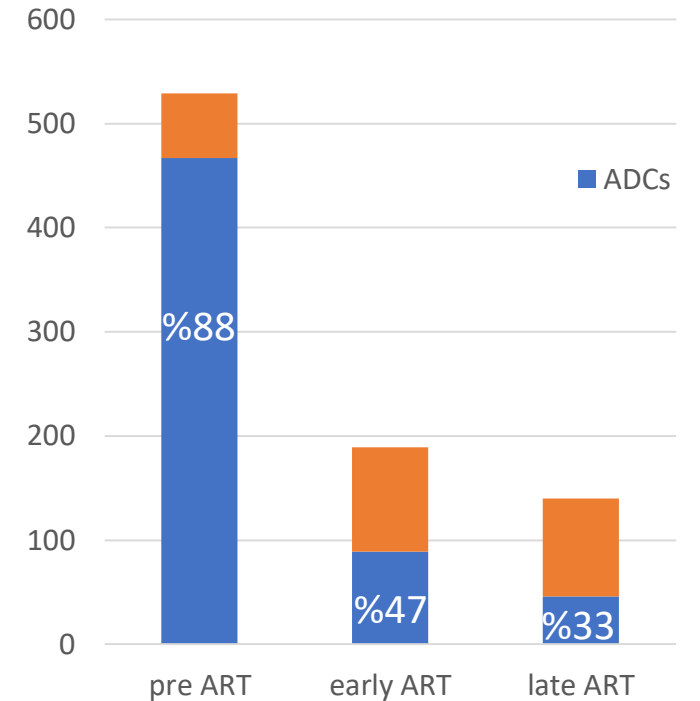
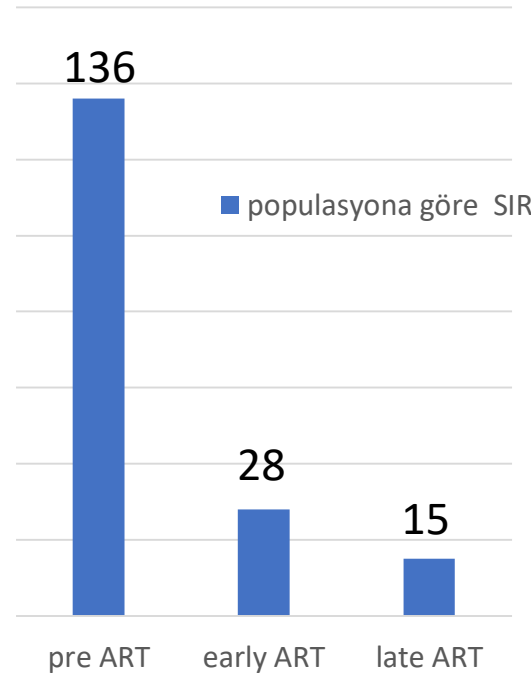
- Kanser ve HIV arasındaki ilişki, etkin ART uygulamaya konmasından bu yana değişme göstermektedir.
- 1991-2005 arası yıllık
- ADCs
 - KS ve NHL başlıca kanserler olsa da
 - Olgu sayısı ve insidans azalma eğilimi
- NADCs
 - Artış eğilimi





1985 -1996 (pre-ART), 1997 -2001 (early ART), ve 2002-2006 (late ART)

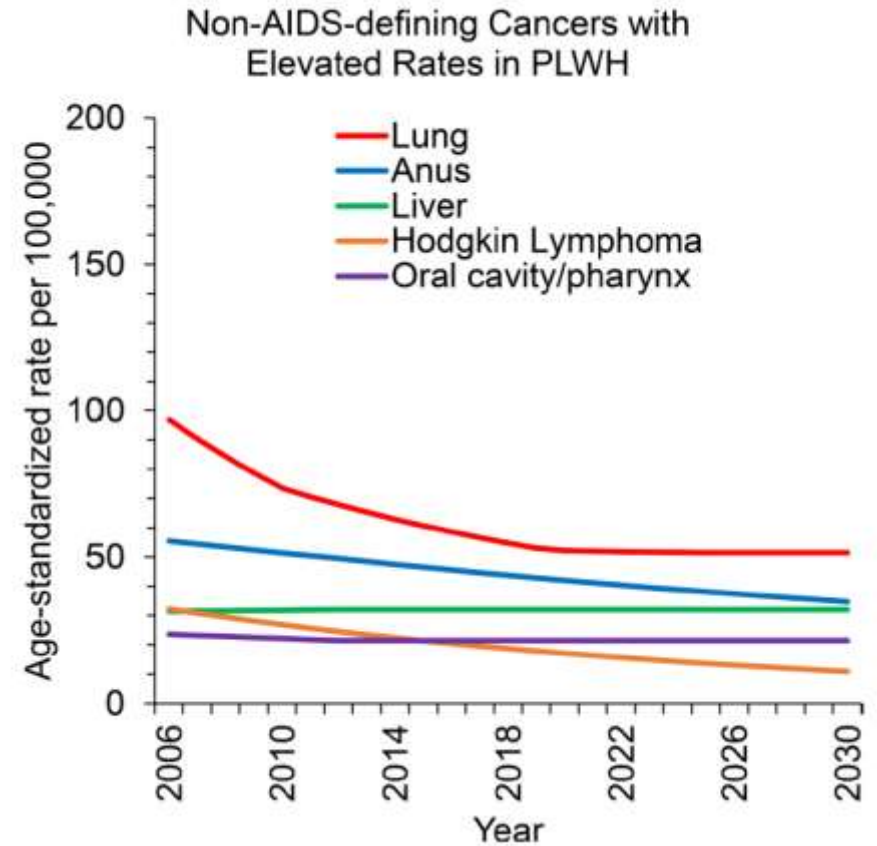
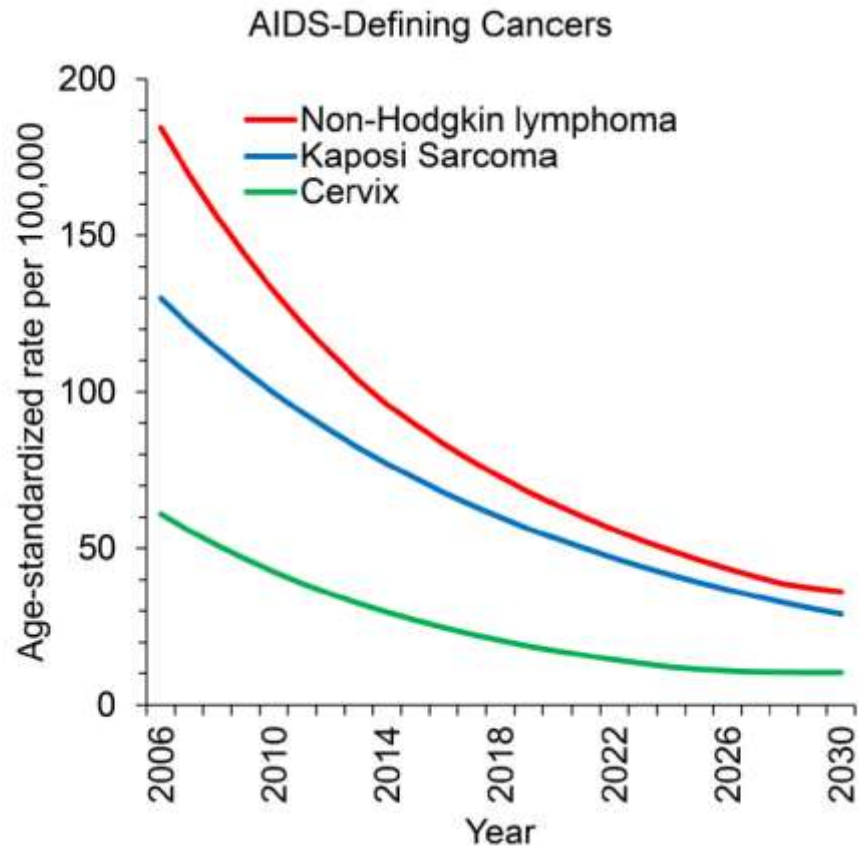
1996'da PI nin eklenmesiyle sağlanan virolojik baskılama ile oluşan immün düzelme, Kaposi ve NHL insidansında azalmaya neden olmuştur



Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study

British Journal of Cancer (2010) 103(3), 416 – 422

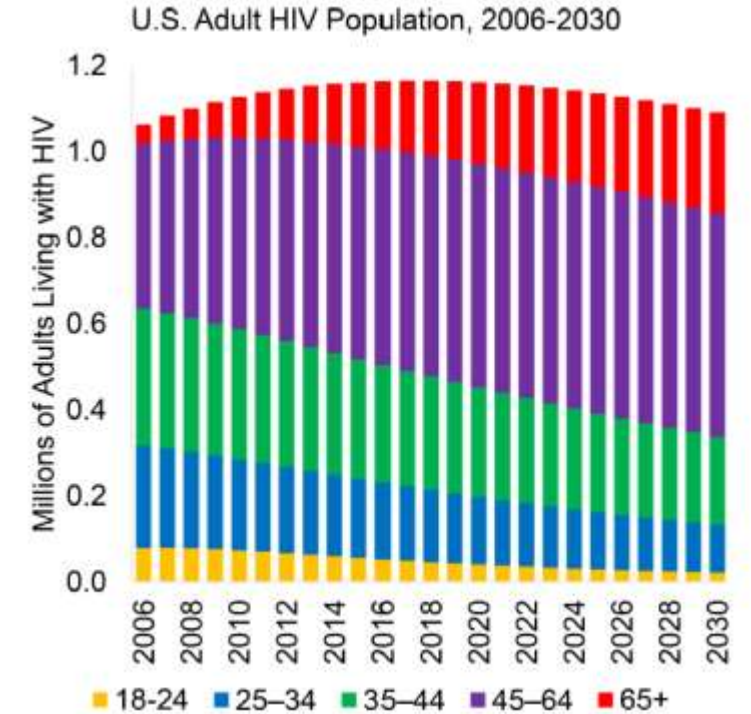
Projected Cancer Incidence Rates and Burden of Incident Cancer Cases in HIV-Infected Adults in the United States Through 2030



AIDS tanımlayıcı olmayan kanser insidansı artışı

NADC geliştirmek için en güçlü epidemiyolojik risk faktörü yaş;

HIV ile yaşayan bireyler daha uzun yaşamaktadır ve Yaşa uygun kanser tanılarının giderek artması beklenen bir durumdur ve artmaktadır



AIDS tanımlayıcı olmayan kanser insidansı artışı

75 yaşa göre kümülatif insidans

Anal, kolorektal ve karaciğer kanserleri için artan kümülatif insidans eğilimleri (istatistiksel anlamlı)

Akciğer kanseri ve orofarengeal kanserler için artış eğilimleri (istatistiksel anlamlı değil)

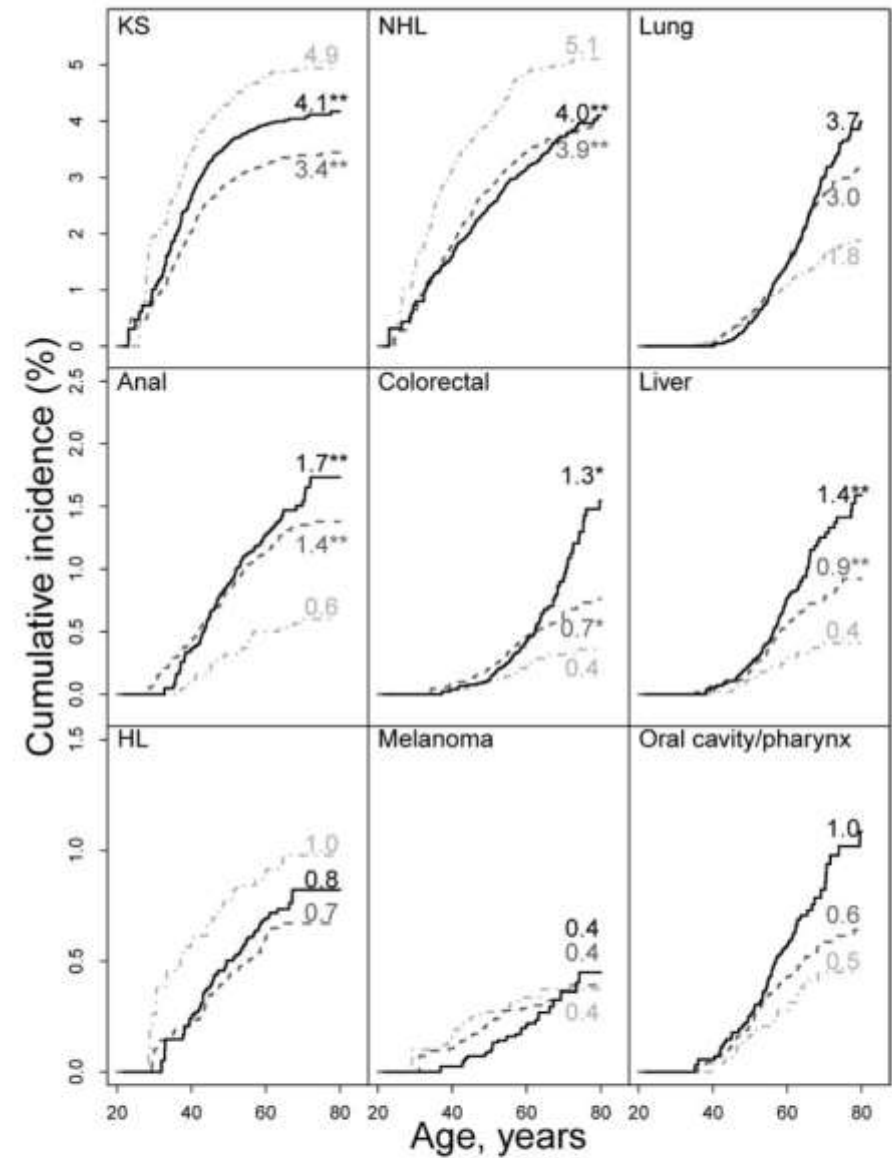
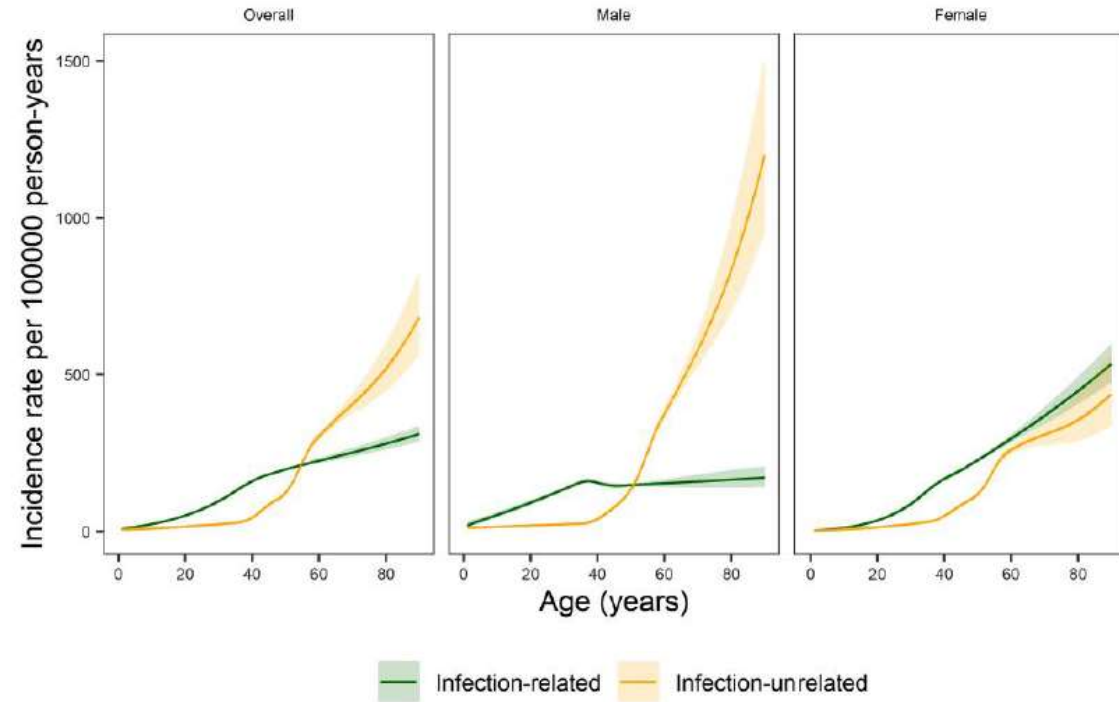


Figure 1. Cumulative cancer incidence by calendar era and cancer type for HIV-infected subjects with age as the time scale, NA-ACCORD, 1996–2009
KS, Kaposi sarcoma; NHL, Non-Hodgkin's lymphoma; HL, Hodgkin lymphoma. Cumulative incidence (i.e., cancer risk) curves for calendar eras 1996–1999 (light gray dash-dot line), 2000–2004 (dark gray dash line), and 2005–2009 (black solid line), were obtained using non-parametric estimators for competing risk events. Numbers associated with curves represent cumulative incidence (%) by age 75 years; *P<0.05 compared with reference (1995–1999 era); ** P<0.01 compared with reference (1995–1999 era).

Age and Cancer Incidence in 5.2 Million People With Human Immunodeficiency Virus (HIV): The South African HIV Cancer Match Study

Yann Ruffieux,¹ Mazvita Muchengeti,^{2,3} Victor Olago,² Tafadzwa Dhokotera,^{1,2,4,5,6} Julia Bohlius,^{1,4,5} Matthias Egger,^{1,7,8} and Eliane Rohner¹



40 yaşın üzerindeki HIV ile yaşayan kişilerde bir NADC geliştirme riski, genel popülasyonla karşılaştırıldığında 12 kat daha yüksektir

Güney Afrika'da 5 milyondan fazla HIV ile yaşayan birey

Çoğu kanser türünün oranları ileri yaşla birlikte artış göstermekte






40 yaş üzerinden itibaren insidans artışı

Kadınlarda hem infeksiyon ilişkili hem infeksiyon ilişkili olmayan

Genelde ve erkeklerde infeksiyon ilişkili olmayan

AIDS tanımlayıcı olmayan kanser insidansı artışı

- NADC'ler, genel popülasyonla karşılaştırıldığında HIV ile enfekte hastalarda daha genç yaşta teşhis edilmektedir

Cancer	Observed in HIV-Infected Individuals		Observed in General Population	General Population After Weighting ^a	P Value
	Cases	Median Age, y	Median Age, y	Median Age, y	
Lung 	644	54	68	58	<.0001
Prostate	504	58	66	59	.43
Anus 	291	47	57	51	<.0001
Liver	226	54	62	54	.50
Oral cavity and pharynx 	173	51	60	53	.04
Hodgkin lymphoma	171	44	39	45	.98
Colon	111	55	67	56	.55
Kidney 	109	52	62	54	.0003
Larynx	86	53	63	56	.09
Melanoma (whites only)	77	49	56	51	.18
Breast	56	48	58	47	.27
Pancreas	55	53.5	67	57	.14
Myeloma 	49	52	66	56	.008

AIDS tanımlayıcı olmayan kanser insidansı artışı

- HIV enfeksiyonunun süresi de NADC geliştirme riskiyle önemli ölçüde ilişkilidir;
 - HIV enfeksiyonunun her yılı için 1,20'lik bir olasılık artışı
- İmmünsüresyon (CD4 sayısı) şiddeti ise NADC'den çok ADC'lerin gelişimi ile ilişkilidir.

AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler ve ART

Antiretroviral ilaçların NADC'lerin gelişimine katkıda bulunup bulunmadığı belirsizdir.

Anal, vulva-vajen, karaciğer kanserleri ve Hodgkin lenfoma için SIR'ler, HAART döneminde HAART öncesi döneme kıyasla yükselme eğilimindedir.

Zidovudin, bazı toksik etkiler

Efavirenz, bir çalışmada HL ile ilişki; takip eden çalışmalarda bu ilişki yok

PI, anal kanser ilişki yok

Raltegravir, EuroSIDA ilişki yok

Incidence and mortality of non-AIDS-defining cancers among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis

Tanwei Yuan^{a,1}, Yuqing Hu^{a,1}, Xinyi Zhou^{a,1}, Luoyao Yang^{a,1}, Hui Wang^{b,c,d}, Linghua Li^{e,f}, Junfeng Wang^{g,h}, Han-Zhu Qianⁱ, Gary M. Clifford^j, and Huachun Zou^{a,k,*}

AIDS tanımlayıcı olmayan kanser insidansı artışı

ART'nin HIV'li hastaların yaşam beklentisini uzatması

- ART, HIV ile yaşayan bireylerin kansere maruz kalacak kadar uzun yaşamasını sağlamıştır.
- Ölüm oranının keskin bir şekilde azalması bu trendlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Riskli davranışlar

- Sigara ilişkili kanserler akciğer (SIR=2.6), renal (SIR=1.7) ve larenks (SIR=1.5).

Onkojenik virüs koinfeksiyonu

- Akciğer kanseri dışı başlıca NADClar; HL, karaciğer, anal, orofarengeal

Mortalite

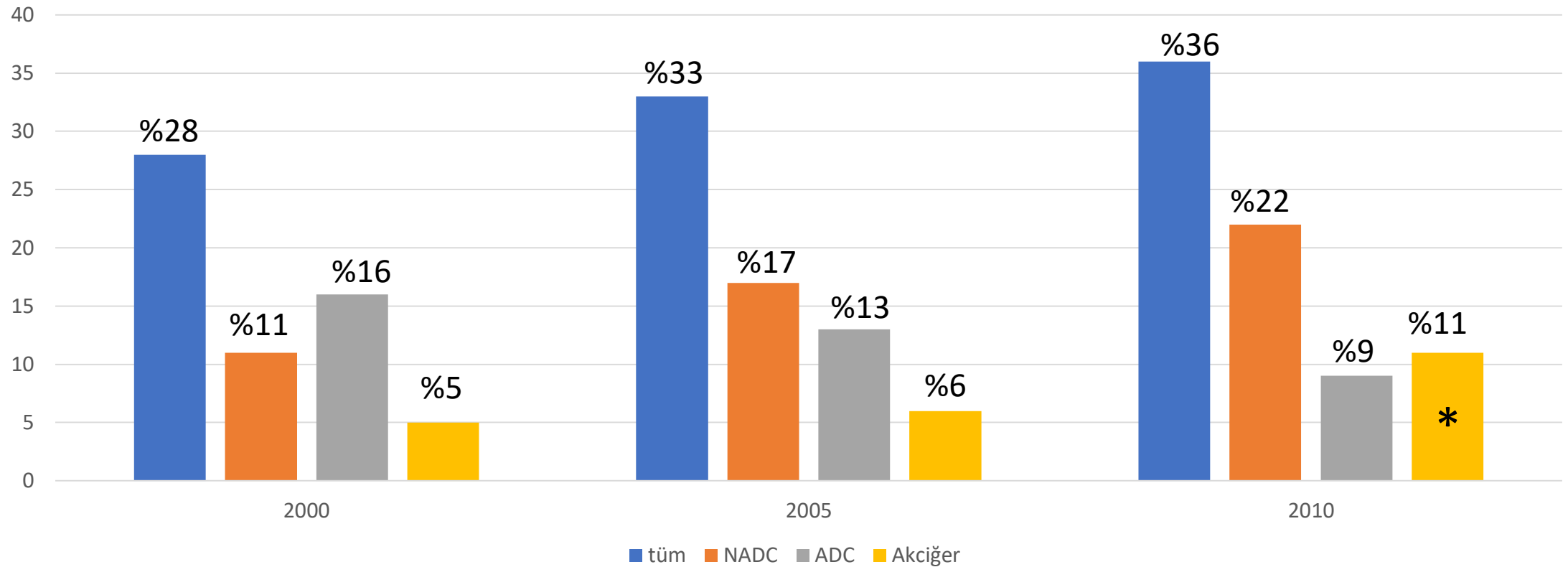
- ART öncesi dönemde, HIV ile yaşayan bireylerde tüm ölümlerin %10'undan azı maligniteler ile ilişkiliydi.
- ART döneminde ise, maligniteler HIV ile yaşayan bireylerde ölümlerin daha büyük bir yüzdesine neden olmaktadır.
- NADC'lerin görülme sıklığının artması, HIV ile yaşayan hastalarda ölüm nedenlerinin değişmesine katkıda bulunmuştur.
- HIV pozitif kişilerin genel nüfusla karşılaştırıldığında anal kanser, Hodgkin lenfoma, karaciğer kanseri, akciğer kanseri ve melanomdan ölme olasılığı daha yüksektir

Incidence and mortality of non-AIDS-defining cancers among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis

Tanwei Yuan,^{a,†} Yuqing Hu,^{a,†} Xinyi Zhou,^{a,†} Luoyao Yang,^{a,†} Hui Wang,^{b,c,d,f} Linghua Li,^{e,f} Junfeng Wang,^{a,h} Han-Zhu Qian,ⁱ Gary M. Clifford,^j and Huachun Zou^{a,k,*}

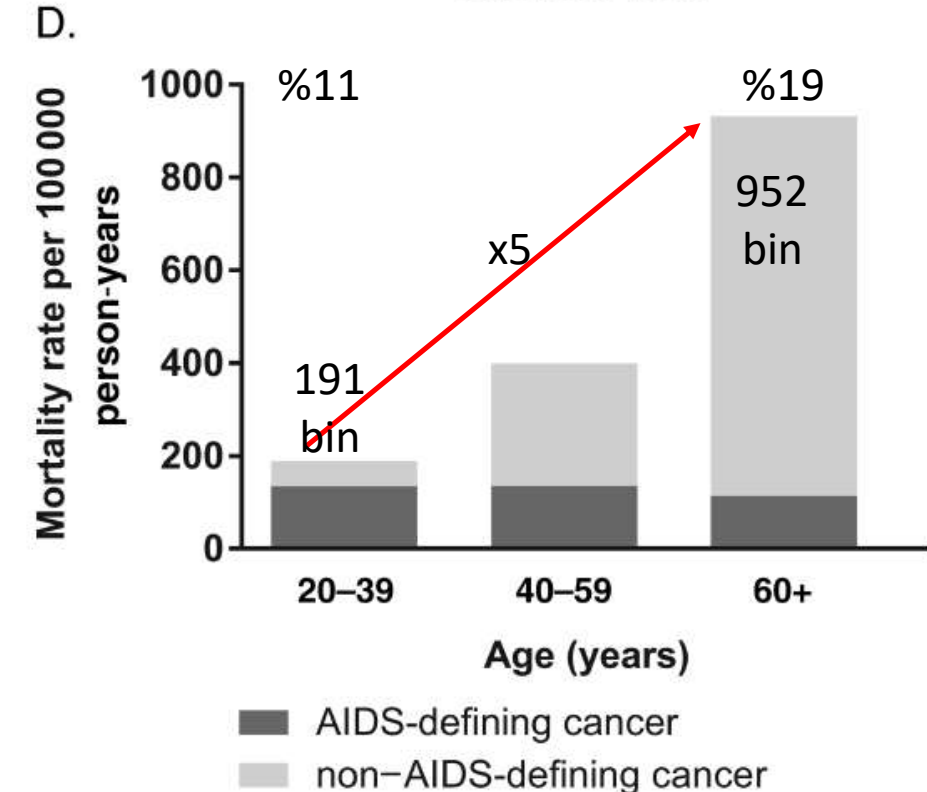
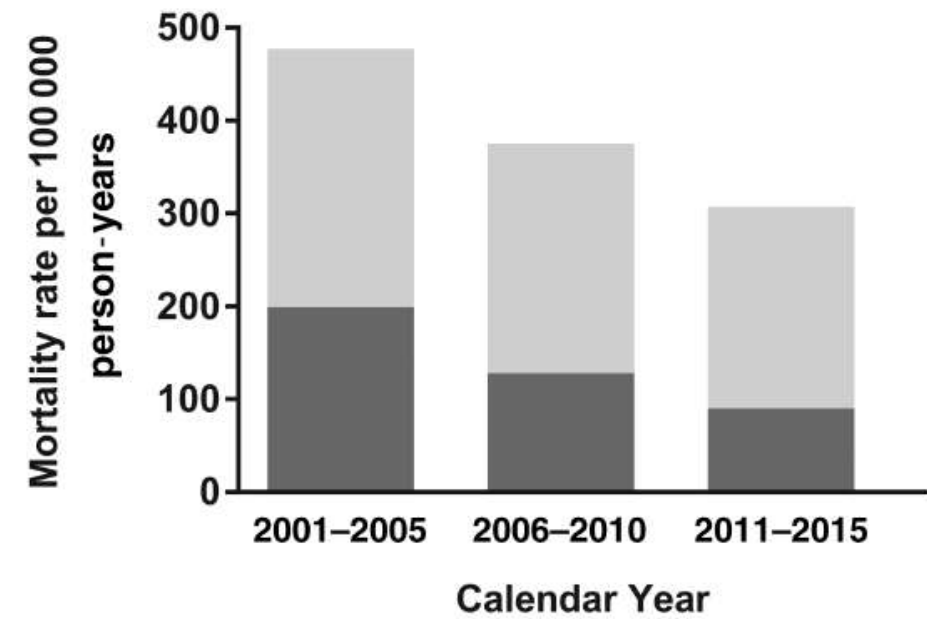
Cancer-Related Causes of Death among HIV Infected Patients in France in 2010: Evolution since 2000

Chart Title



Deaths Attributable to Cancer in the US Human Immunodeficiency Virus Population During 2001–2015

- Mortalite hızı 387/100 bin-yıl
- ADC mortalite hızı 134/100 bin-yıl
- NADC mortalite hızı 246/100 bin-yıl
- 2001-2005 vs 2011-2015
 - Genel mortalite oranı %52 azalmışken, Kansere bağlı mortalite oranında azalma %35 ve daha çok ADC ilişkili
 - 60 yaş üzeri mortalite sayısı 20-39 yaş grubunun 5 katı
 - 60 yaş üzerinde atfedilen mortalite tüm ölümlerin %19'una yükselmekte



İstanbul, Türkiye

1872 hastada, 48 (%2,6) kanser

35'i ADC,

13'ü NADC (gastrointestinal, genitoüriner ve akciğer kanserleri)

15/48 hasta kaybedilmiş (%31,3 vs %1,7)

NADC mortalitesi daha yüksek (%53,9'a karşı %22,9).

HIV Kohortu 16 Merkez, Türkiye

389 ölümlle sonuçlanan olgu

108 (%27,8) ölüm kanser ilişkili

AIDS ilişkili kanser	66	17,0
Non Hodgkin Lenfoma	44	11,3
Kaposi sarkomu	21	5,4
İnvazif servikal kanser	1	0,03
AIDS ilişkili olmayan kanser	42	11
Hodgkin Lenfoma	2	0,05
Serviks dışı solid organ kanseri	34	8,7
Hematolojik kanser	6	1,5

Kanser riskinin ve mortalitenin azaltılması

ART kapsayıcılığının genişletilmesi

Aşılar

Yaşam tarzı değişikliği; sigara bırakma, egzersiz

Kanserlerin erken evrelerde yakalanmasını sağlayacak taramalar