

HIV ve Kanserler

Prof.Dr. Adalet Altunsoy
Saęlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi



Bir virüs, bir dönüm noktası...

CENTERS FOR DISEASE CONTROL

MMW

MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY

Epidemiologic Notes and Reports

Pneumocystis

In the period October 1980-May 1981 treated for biopsy-confirmed *Pneumocystis carinii* in Los Angeles, California. Two of the confirmed previous or current cytomegalovirus infection. Case reports of these patients.

Patient 1: A previously healthy 31-year-old man with oral mucosal candidiasis in March 1981, elevated liver enzymes, leukopenia, and a CMV titer in October 1980 was 256 (normal <math>< 16</math>). He deteriorated despite courses of trimethoprim-sulfamethoxazole (SMX), pentamidine, and acyclovir. Histologic studies of his illness included leukopenia and CMV pneumonia.

Patient 2: A previously healthy 31-year-old man with a 5-month history of CMV viremia, and documented seroconversion to a convalescent-phase titer of 28* in February 1981, and documented seroconversion to a course of intravenous immunoglobulin to have a fever each day.

Patient 3: A 30-year-old man with oral and esophageal candidiasis that responded to treatment in February 1981 for *P. carinii* esophageal candidiasis recurred after given Amphotericin B. The CMV titer in a esophageal biopsy was positive.

Patient 4: A 29-year-old man who had had Hodgkins disease 3 years earlier and who had not improved with therapy alone. He did not improve with steroids and died in March. Postmortem studies of his illness included leukopenia, but *P. carinii* and CMV were not detected.

*Paired specimens not run in parallel.

CDC
CENTERS FOR DISEASE CONTROL
AND PREVENTION

MMW

MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY

In the period October 1980-May 1981 treated for biopsy-confirmed previous or current cytomegalovirus infection. Case reports of these patients.

Patient 1: A previously healthy 31-year-old man with oral mucosal candidiasis in March 1981, elevated liver enzymes, leukopenia, and a CMV titer in October 1980 was 256 (normal <math>< 16</math>). He deteriorated despite courses of trimethoprim-sulfamethoxazole (SMX), pentamidine, and acyclovir. Histologic studies of his illness included leukopenia and CMV pneumonia.

RARE CANCER SEEN IN 41 HOMOSEXUALS

Outbreak Occurs Among Men in New York and California — 8 Died Inside 2 Years

By LAWRENCE K. ALTMAN

Doctors in New York and California have diagnosed among homosexual men 41 cases of a rare and often rapidly fatal form of cancer. Eight of the victims died less than 24 months after the diagnosis was made.

The cause of the outbreak is unknown, and there is as yet no evidence of contagion. But the doctors who have made the diagnoses, mostly in New York City and the San Francisco Bay area, are alerting other physicians who treat large numbers of homosexual men to the problem in an effort to help identify more cases and to reduce the delay in offering chemotherapy treatment.

The sudden appearance of the cancer, called Kaposi's Sarcoma, has prompted a medical investigation that experts say could have as much scientific as public health importance because of what it may teach about determining the causes of more common types of cancer.

First Appears in Spots

Doctors have been taught in the past that the cancer usually appeared first in spots on the legs and that the disease took a slow course of up to 10 years. But these recent cases have shown that it appears in one or more violet-colored spots anywhere on the body. The spots generally do not itch or cause other symptoms, often can be mistaken for bruises, sometimes appear as lumps and can turn brown after a period of time. The cancer often causes swollen lymph glands, and then kills by spreading throughout the body.

Doctors investigating the outbreak believe that many cases have gone undetected because of the rarity of the condition and the difficulty even dermatologists may have in diagnosing it.

In a letter alerting other physicians to the problem, Dr. Alvin E. Friedman-Kien of New York University Medical Center, one of the investigators, described the appearance of the outbreak as "rather devastating."

Dr. Friedman-Kien said in an interview yesterday that he knew of 41 cases collated in the last five weeks, with 11 cases themselves dating to the past 3 months. The Federal Centers for Disease Control in Atlanta is expected to publish the first description of the outbreak in its weekly report today, according to a spokesman, Dr. James Curran. The report notes 36 of the cases — 26 in New York and six in California.

There is no national registry of cancer victims, but the nationwide incidence of Kaposi's Sarcoma in the past had been estimated by the Centers for Disease Control to be less than six-one-hundredths of a case per 100,000 people annually, or about two cases in every three million people. However, the disease accounts for up to 9 percent of all cancer in a belt across equatorial Africa, where it commonly affects children and young adults.

In the United States, it has primarily affected men older than 50 years. But in the recent cases, doctors at nine medical centers in New York and seven hospitals in California have been diagnosing the condition among younger men all of whom said in the course of standard diagnostic interviews that they were homosexual. Although the ages of the patients have ranged from 26 to 51 years, many have been under 40, with the mean at 39.

Nine of the 41 cases known to Dr. Friedman-Kien were diagnosed in California, and several of those victims reported that they had been in New York in the period preceding the diagnosis. Dr. Friedman-Kien said that his colleagues were checking on reports of two victims diagnosed in Copenhagen, one of whom had visited New York.

Viral Infection Indicated

No one medical investigator has yet interviewed all the victims, Dr. Curran said. According to Dr. Friedman-Kien, the reporting doctors said that most

THE NEW YORK TIMES,

FRIDAY, JULY 3, 1981

A20

L

RARE CANCER SEEN IN 41 HOMOSEXUALS

81's Sarcoma.

105TH YEAR: THE FRESH AIR FUND

HIV ve Kanser: Klinik Paradigma Deęiřimi



ART İLE YAŞAM
SÜRESİ ARTTI



KANSER YÜKÜ
DEęİŐTI



YENİ KLİNİK
ZORLUKLAR

HIV ve Kansere: Klinik Paradigma Deęiřimi

- İmmün Yetmezlikten İmmün Modülasyona..
- Modern ART Çaęında Epidemiyoloji
- Mekanizmalar ve Klinik Yönetim..

Kanser

AIDS ilişkili

Kaposi Sarkomu →(HHV-8) ilişkili

ART ile

- ✓ AIDS ilişkili kanser insidansında azalma
- ✓ AIDS ilişkili olmayan maligniteler üzerindeki etkisi az

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) → özellikle
EBV pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoma

Anogenital (anal, vulvar, penil) kanserler

İnvaziv Servikal Kanser → HPV ilişkili

Hepatosellüler karsinom (HBV/HCV koinfeksiyonu)

Akciğer ve orofarenks kanserleri

HIV ve Kanserler

Kaposi sarkomu X 800 kat

Anal kanser X 20 kat

Burkitt lenfoma X 15 kat

Diffüz büyük B-hücreli lenfoma X 6 kat

Hodgkin lenfoma X 6 kat

Servikal kanser X 3-4 kat

Karaciğer kanseri X 2 kat

Akciğer kanseri X 1.6 kat

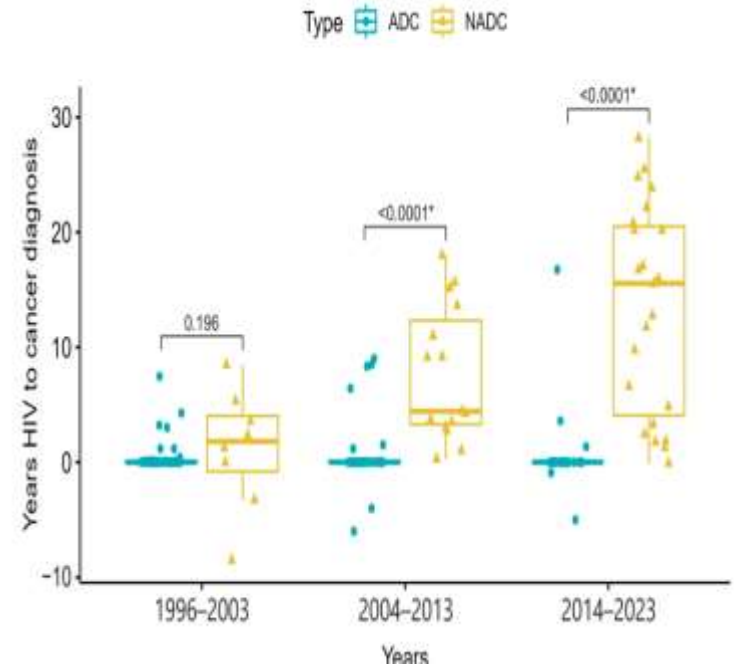
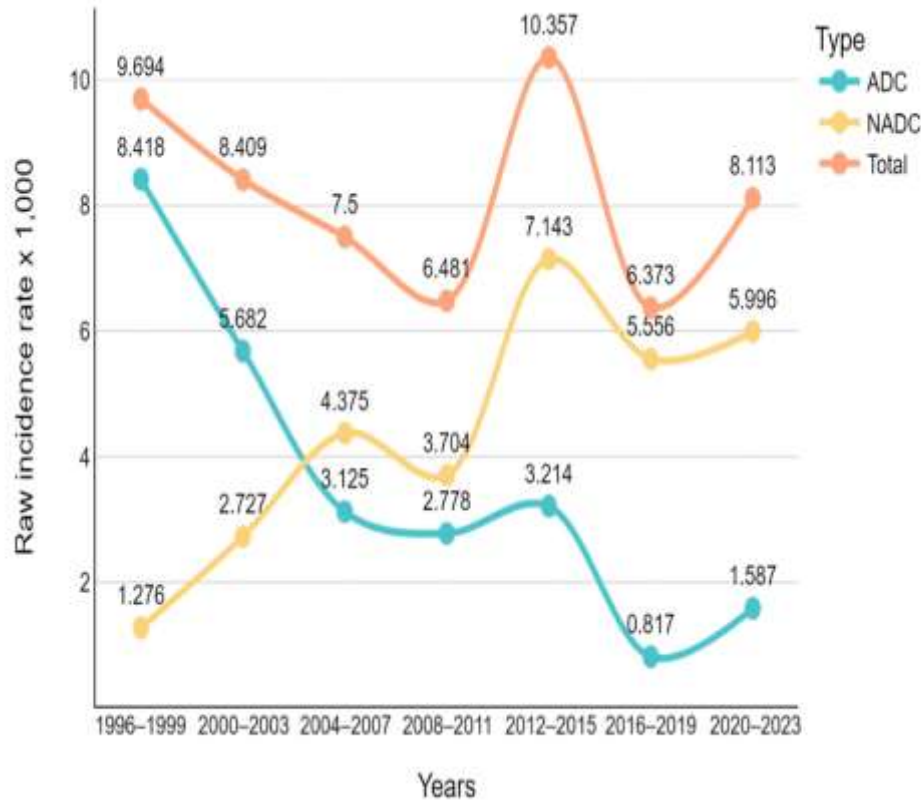
HIV ve Kanserler

- HIV, küresel kanser yükünün **küçük fakat yoğunlaşmış bir kısmından sorumludur**
- Yük özellikle **düşük ve orta gelirli ülkelerde** belirgindir
- HIV ile ilişkili başlıca kanserler:
 - Kaposi sarkomu
 - Non-Hodgkin lenfoma
 - Serviks kanseri
- Bu kanserler, HIV'e atfedilebilir kanserlerin **büyük çoğunluğunu oluşturur**



Article Changing Prevalence of AIDS and Non-AIDS-Defining Cancers in an Incident Cohort of People Living with HIV over 28 Years

Anna Maria Cattelan ^{1,†}, Maria Mazzitelli ^{1,*}, Nicolò Presa ¹, Claudia Cozzolino ², Lolita Sasset ¹, Davide Leoni ¹, Beatrice Bragato ¹, Vincenzo Scaglione ¹, Vincenzo Baldo ² and Saverio Giuseppe Parisi ³



Epidemiyoloji

- HIV ile ilişkili kanser yükü:
- Afrika'da tüm kanserlerin **>%5'i HIV ilişkili**
- En sık solid tümörler:
 - Serviks
 - Akciğer
 - Karaciğer

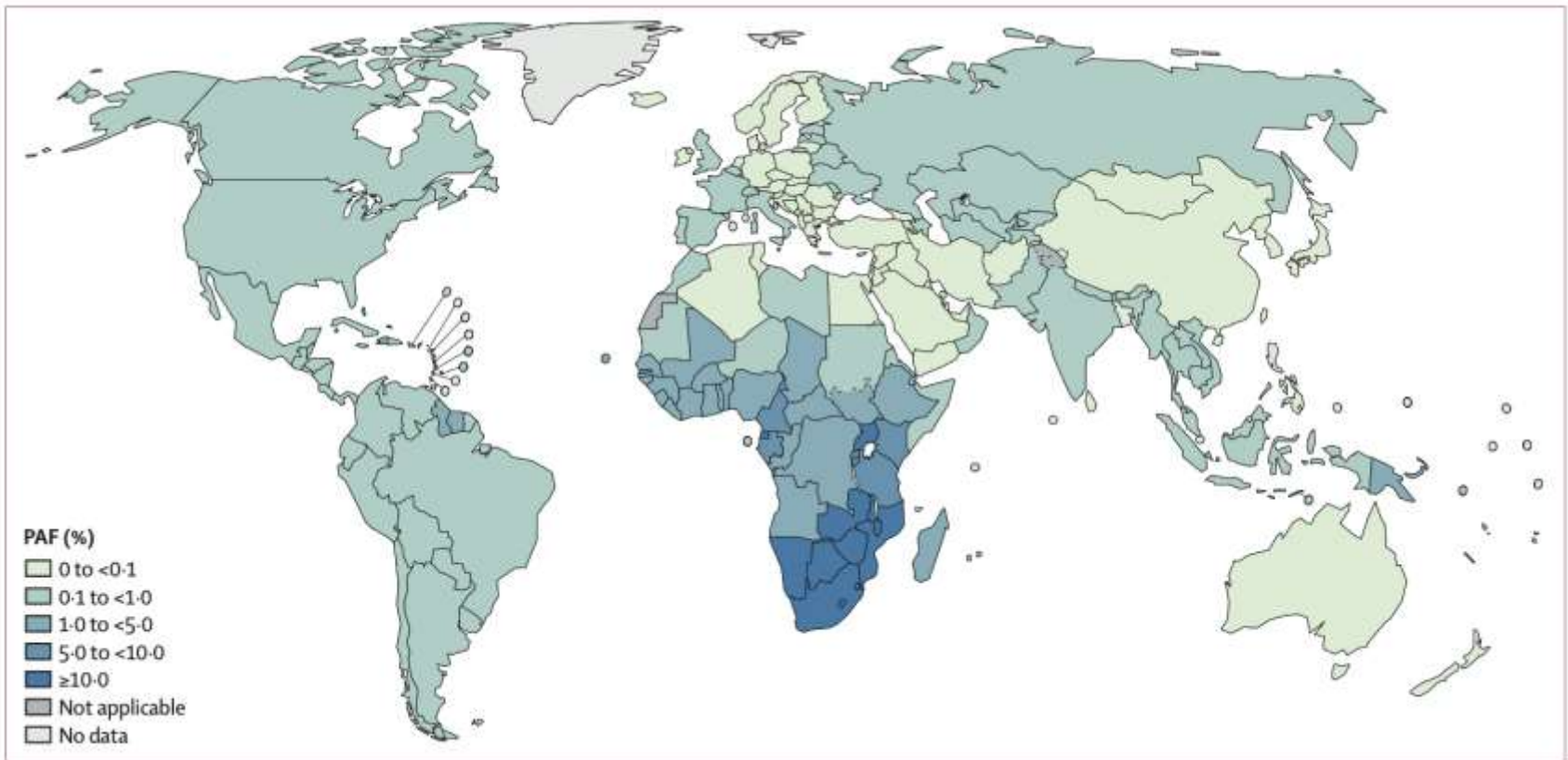
✦ **Önemli trend:**

- **Non-AIDS kanserler > AIDS kanserler (%60 vs %40)**

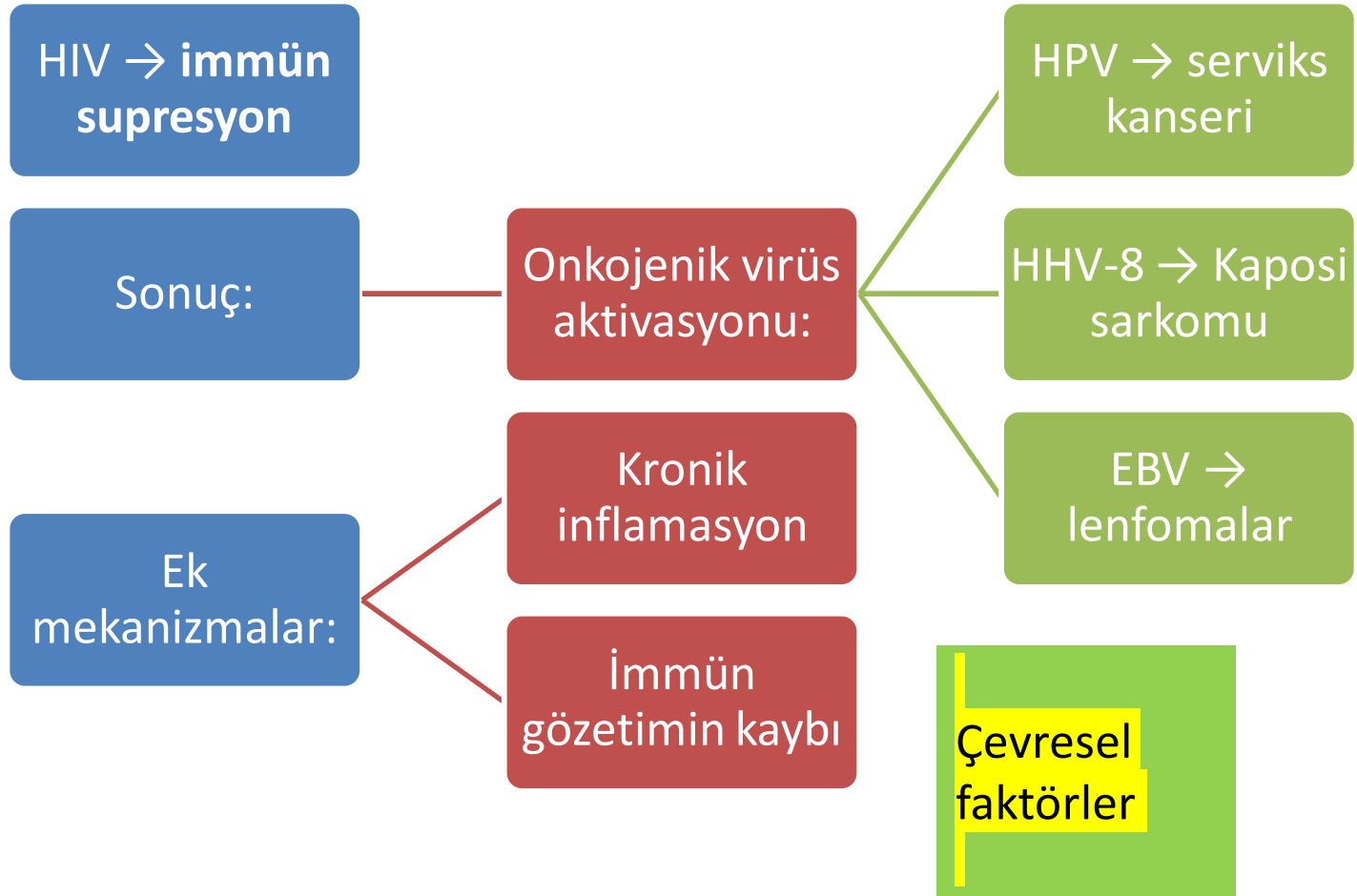
Epidemiyoloji

- HIV-atfedilebilir kanser yükü **coğrafi olarak eşitsiz dağılmıştır**
- En yüksek yük:
 - **Sahra altı Afrika**
- Nedenler:
 - Yüksek HIV prevalansı
 - Sınırlı tarama programları
 - Geç tanı ve tedaviye erişim sorunları
- Bazı bölgelerde:
- Belirli kanserlerin **%20–40'ı HIV ile ilişkili**

Epidemiyoloji



Patofizyolojik Mekanizma



ART ve Trendler

Antiretroviral tedavi (ART) ile:

- Kaposi sarkomu ↓
- Non-Hodgkin lenfoma ↓

Ancak:

- Serviks kanseri → **hala önemli bir yük**

Neden:

- HPV tarama eksikliği
- Aşılamada yetersizlik

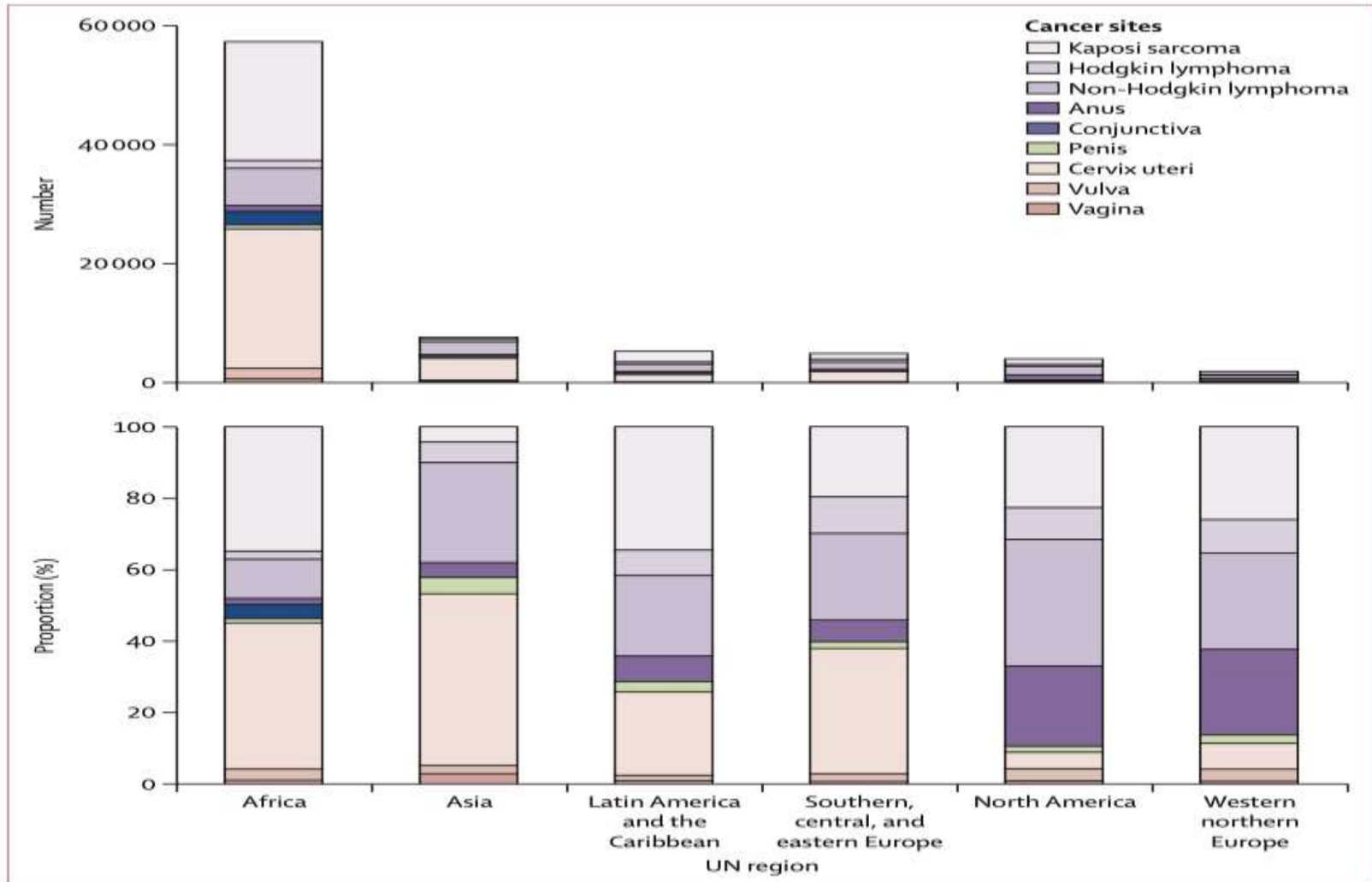


Figure 3: Absolute and relative numbers of cancer cases attributable to HIV across different UN regions or subregions

The cancer cases attributable to HIV in Oceania are not shown here due to small numbers.

Patogenez 1.

İmmün Yetmezlik

- CD4+ T hücre kaybı
 - CD4 <200 → risk artışı
- CD8+ T hücre fonksiyon bozukluğu
- NK hücre aktivitesi düşer
- Diğer viral infeksiyonlar
- DNA hasarı
- Azalmış immün gözetim → □ Tümör hücreleri kaçıışı
- ✦ Immune surveillance failure → kanser gelişiminin temel mekanizması

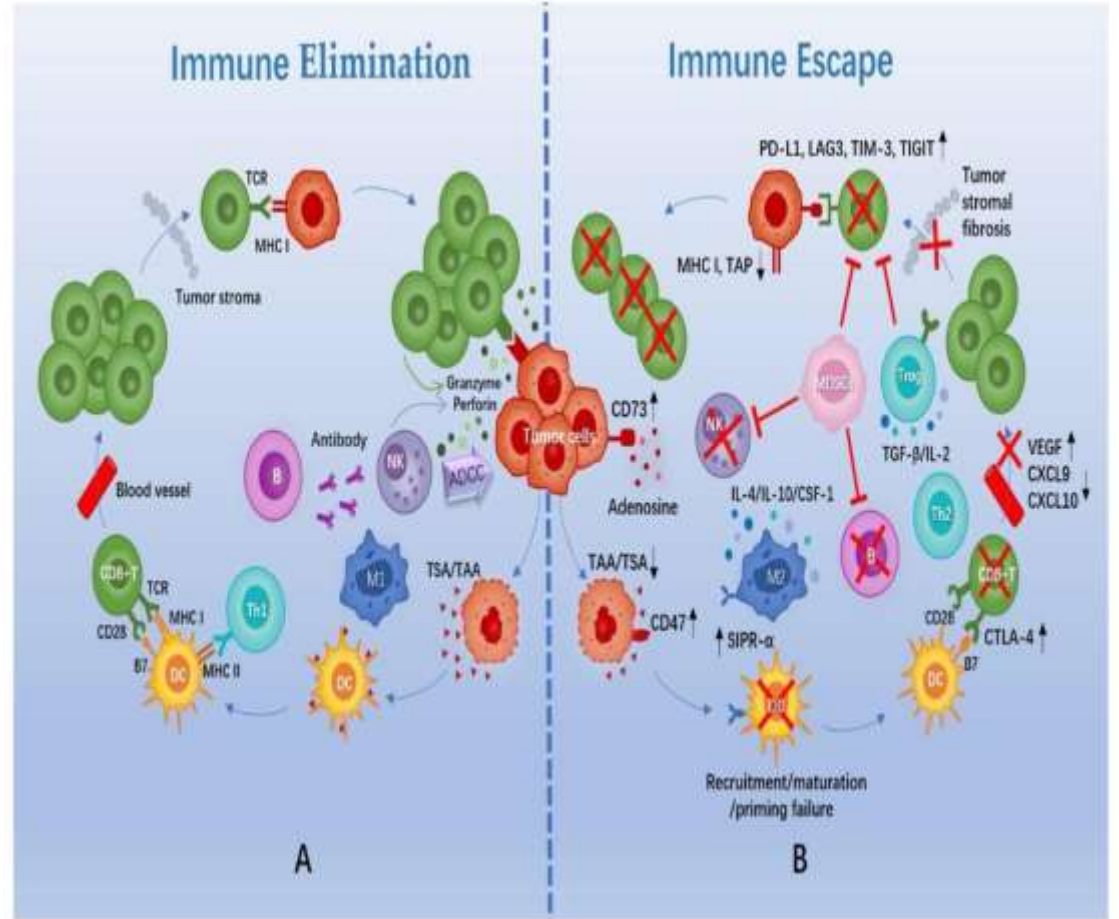
**Tümör hücrelerinin
kaçışı (tumor escape)**



**KontROLSÜZ
proliferasyon**



Kanser gelişimi ↑



Patogenez 2.

Onkojenik Virüsler

- HIV → dolaylı karsinojenez
- Başlıca ajanlar:
 - HPV → Serviks, anal kanser
 - EBV → Lenfoma
 - HHV-8 → Kaposi
 - HBV/HCV → Hepatoselüler karsinom

✦ HIV → viral reaktivasyonu kolaylaştırır

Patogenez 3.

Kronik İnflamasyon

- Sürekli immün aktivasyon
- Sitokin artışı (IL-6, TNF, CRP)
- DNA hasarı

- **Kanser mikroçevresi oluşumu**

Risk Faktörleri

- Düşük CD4 sayısı
- Yüksek viral yük
- Sigara (özellikle akciğer kanseri)
- Ko-enfeksiyonlar (HBV, HCV, HPV)
- Yaşlanma
- Çevresel faktörler

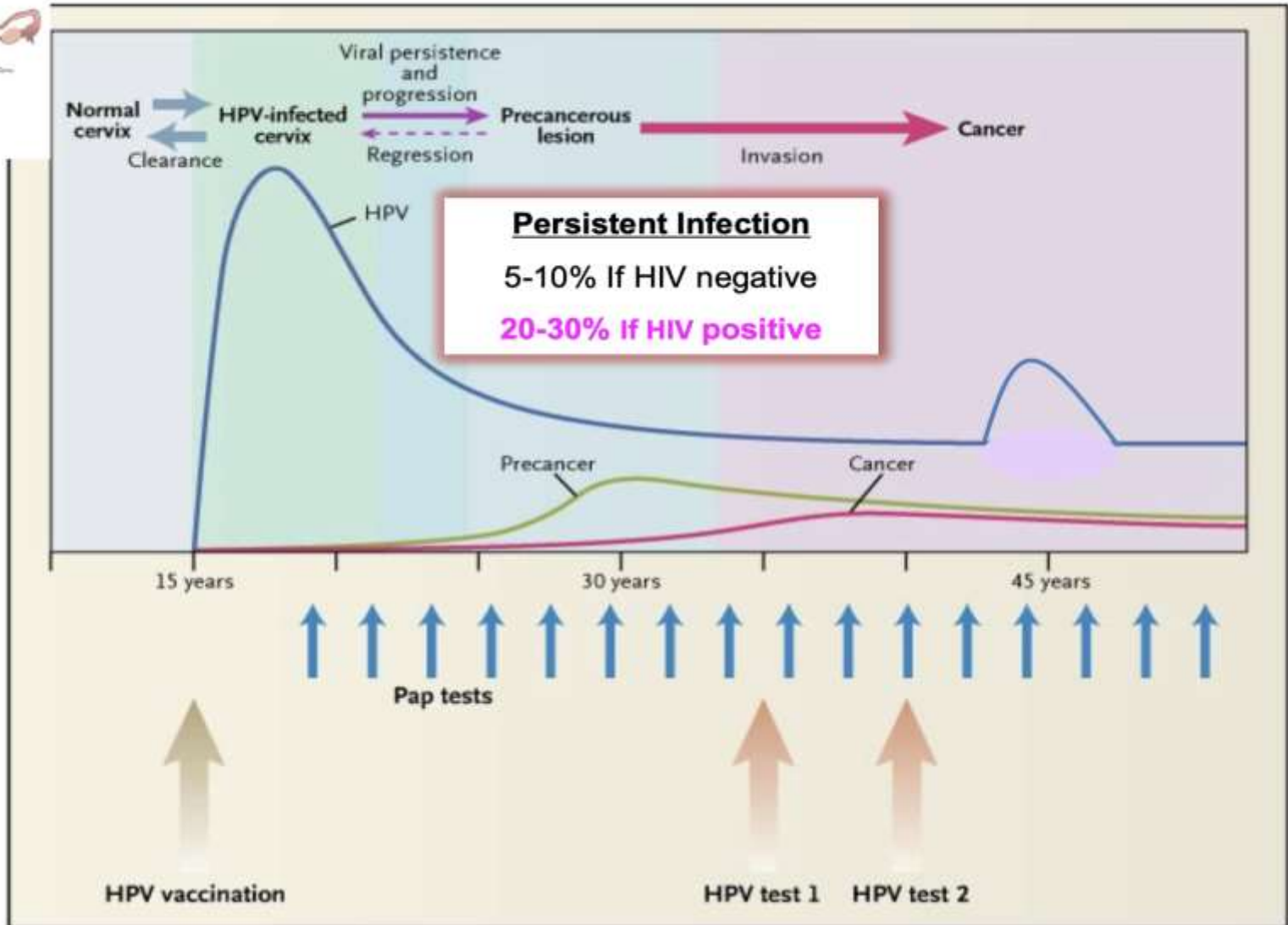


Klinik Özellikler

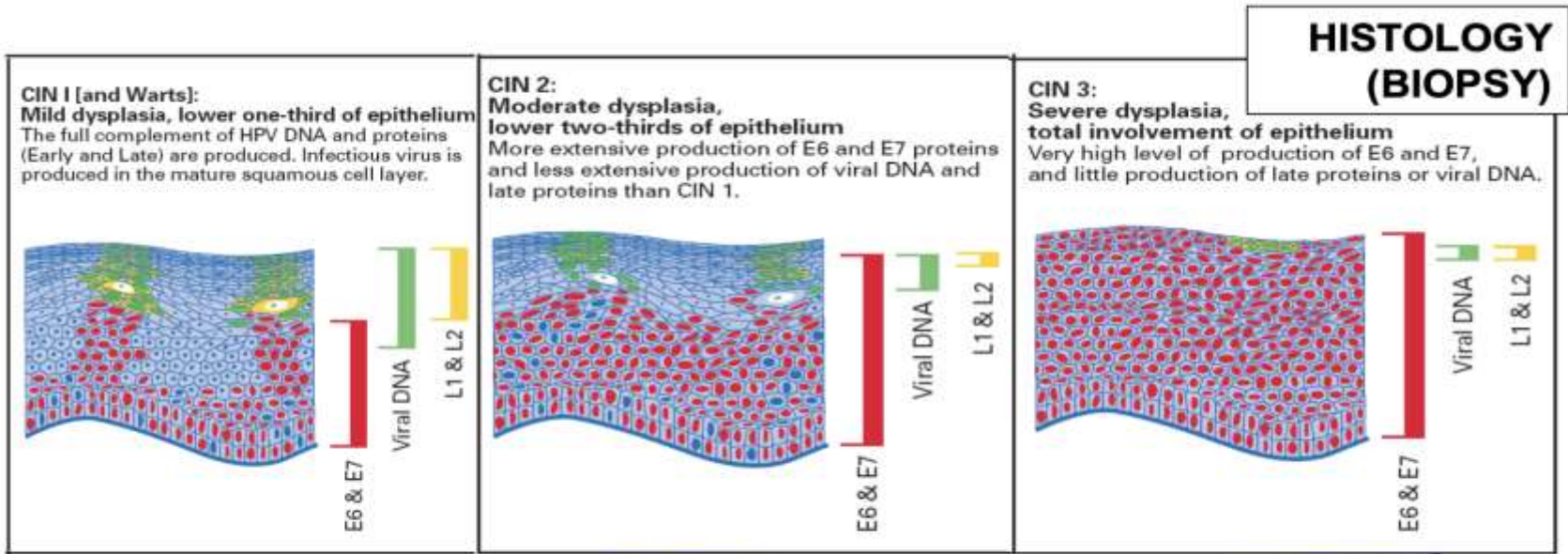
- Daha erken yaşta tanı
- Daha ileri evre
- Daha kötü prognoz
- Atipik patoloji

✦ HIV hastalarında kanser mortalitesi daha yüksek..

HIV ve Servikal Kanser



HIV ve Servikal Kanser



LG-SIL Squamous Intraepithelial Lesions

HG- SIL

CYTOLOGY (Smear)

HPV ilişkili kanserler

- Seviks
- Anus
- Vagina
- Vulva
- Penis
- Oro-farengeal



HIV ve Servikal Kanser

- Servikal kanserin ana nedeni: **persistan HPV enfeksiyonu**
- HIV → immün supresyon → HPV temizlenemez
- HIV pozitif kadınlarda:
 - **≈6 kat artmış servikal kanser riski**
- Yüksek oranlarda:
 - CIN2+ ve CIN3+ lezyonlar
- ART ile yaşam süresi ↑ → kanser yükü ↑

Serviks Kanseri Tarama

- **Tarama daha erken ve sık yapılmalı:**
 - Başlangıç: ≤ 21 yaş veya HIV tanısında
- **Tarama yöntemleri:**
 - PAP smear
 - Sıvı bazlı servikal sitoloji testi
- **Tarama aralığı: 1-3 yıl**
 - 1 yıl (veya ardışık 3 negatif PAP testi ve $CD4 \geq 350/\mu l$ ve HIV-RNA < 200 kopya/ml ise her 3 yılda bir veya 30 yaş üstü kadınlarda 1 negatif PAP/HPV eş testi)
- **Yaşam boyu tarama önerilir...**



Vulvar (VIN) ve Vajinal (VaIN) İntıraepitelyal Neoplazi

- VIN ve VaIN:
 - HPV ilişkili prekanseröz lezyonlar
- Yüksek risk HPV tipleri:
 - 16, 18 başta olmak üzere
- HIV ile:
 - VIN/VaIN insidansı ↑
 - Multipl ve rekürren lezyonlar ↑
- HIV pozitif kadınlarda:
 - **yüksek dereceli intraepitelyal lezyon (HSIL) riski belirgin artmış**

Vulvar (VIN) ve Vajinal (VaIN) İntraepitelyal Neoplazi

- CD4 <200 → progresyon ↑
- Yüksek viral yük → HPV persistanlığı ↑
- Sigara → ek risk faktörü
- HIV'de VIN/VaIN → **daha agresif ve rekürren seyir**

Centers for Disease Control and Prevention. (2021).MMWR
Recomm Rep, 70(4), 1–187.
World Health Organization — 2023 Guideline Update
Clifford, G. M., et al. The Lancet HIV, 2021

Anal Kanserler ve HIV

- Anal kanserin ana nedeni: **yüksek risk HPV (özellikle 16)**
- HIV ile:
 - **anal kanser riski 20–30 kat artmış** (özellikle MSM)
- ART sonrası:
 - yaşam süresi ↑
 - anal kanser insidansı ↑
- En yüksek risk grupları:
 - MSM
 - düşük CD4
 - Sigara
 - Diğer CYBH'lar

ORIGINAL ARTICLE

Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer

J.M. Palefsky, J.Y. Lee, N. Jay, S.E. Goldstone, T.M. Darragh, H.A. Dunlevy, I. Rosa-Cunha, A. Arons, J.C. Pugliese, D. Vena, J.A. Sparano, T.J. Wilkin, G. Bucher, E.A. Stier, M. Tirado Gomez, L. Flowers, L.F. Barroso, R.T. Mitsuyasu, S.Y. Lensing, J. Logan, D.M. Abouafia, J.T. Schouten, J. de la Ossa, R. Levine, J.D. Korman, M. Hagensee, T.M. Atkinson, M.H. Einstein, B.M. Cracchiolo, D. Wiley, G.B. Ellsworth, C. Brickman, and J.M. Berry-Lawhorn, for the ANCHOR Investigators Group*

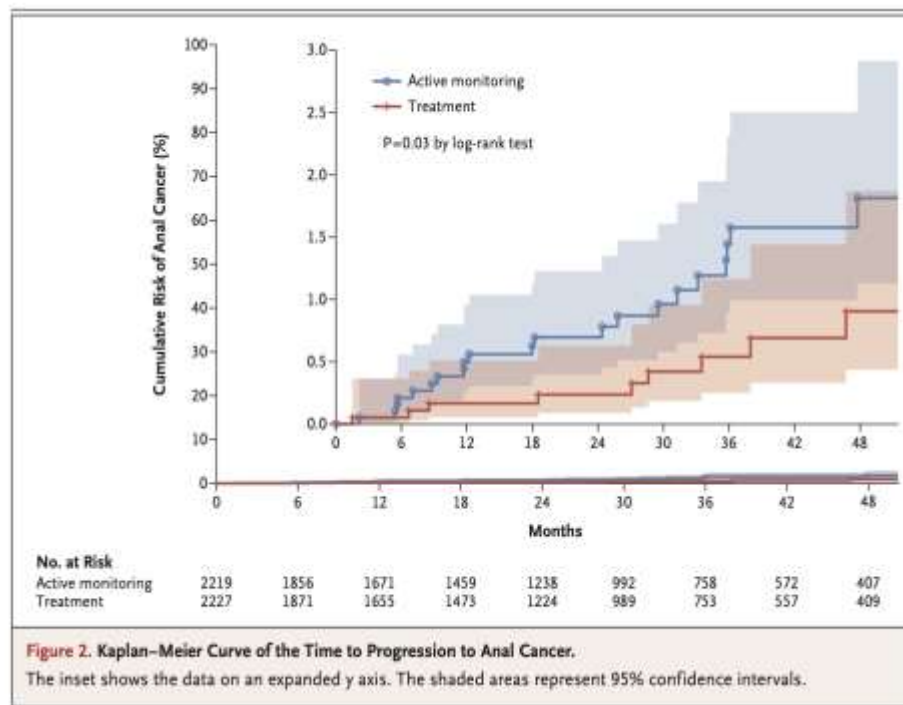
- **Faz 3 randomize kontrollü çalışma**
- **25 merkez (ABD)**
- Dahil edilme kriterleri:
 - HIV ile yaşayan bireyler
 - ≥35 yaş
 - **Biyopsi ile doğrulanmış anal HSIL**

- 1:1 oranında:
 - **Tedavi grubu**
 - **Aktif izlem (tedavisiz)**
- **Tedavi seçenekleri**
 - Ofis bazlı ablasyon
 - Anestezi altında eksizyon / ablasyon
 - Topikal:
 - **Fluorourasil**
 - **Imiquimod**

Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer

J.M. Palefsky, J.Y. Lee, N. Jay, S.E. Goldstone, T.M. Darragh, H.A. Dunlevy, I. Rosa-Cunha, A. Arons, J.C. Pugliese, D. Vena, J.A. Sparano, T.J. Wilkin, G. Bucher, E.A. Stier, M. Tirado Gomez, L. Flowers, L.F. Barroso, R.T. Mitsuyasu, S.Y. Lensing, J. Logan, D.M. Abouafia, J.T. Schouten, J. de la Ossa, R. Levine, J.D. Korman, M. Hagensee, T.M. Atkinson, M.H. Einstein, B.M. Cracchiolo, D. Wiley, G.B. Ellsworth, C. Brickman, and J.M. Berry-Lawhorn, for the ANCHOR Investigators Group*

- Tüm hastalarda:
 - 6 ayda bir yüksek çözünürlüklü anoskopi
- Biyopsi:
 - Şüpheli HSIL durumunda
 - Aktif izlem grubunda yıllık
 - Kanser şüphesinde her zaman



Anal Kanserler Tarama



- Kimi tarayalım ?
 - 35 yaş ve üzeri MSM ve TW bireyler,
 - 45 yaş ve üzeri diğer tüm bireyler,
 - vulva HSIL veya kanseri olan bireyler (tanıdan sonraki bir yıl içinde, yaşa bakılmaksızın)
- Hangi sıklıkta tarayalım
 - 1-2 yıl (hem sitoloji hem de (HR-HPV veya HPV16) negatif ise en fazla 2 yıl)

Anal Kanserler Tarama



- **Nasıl tarayalım ?**

- Semptomların gözden geçirilmesi,
- Dijital rektal muayene ve eş zamanlı test (anal sitoloji artı anal sürüntüde yüksek riskli HPV testi)
- Yüksek çözünürlüklü anoskopiye yönlendirin, ancak mevcut değilse aşağıdaki durumlarda proktoskopi +/- biyopsiye yönlendirin:
 - Semptomların varlığı veya anormal dijital anal ve rektal muayene, VEYA anal sitolojide herhangi bir displazi (LSIL, ASCUS, ASC-H, HSIL)
 - (ve eğer eş zamanlı test mümkünse, herhangi bir pozitif yüksek riskli HPV ile birlikte),
 - VEYA bir kez pozitif HPV 16 veya 6-12 ay sonra doğrulanan pozitif yüksek riskli HPV non-16 alt tipi (anal sitoloji normal olsa bile)

Meme kanseri ve HIV

- Genel populusyona benzer
- Genelde kötü prognoz ve ileri evre
- Erken metastaz eğilimi
- Erken meme kanserinin agresif tedavisi olumlu sonuç verebilmekte
- Meme kanserine özgü mortalite HIV negatif hastalara göre daha yüksek

Engels, EA. **Journal of Clinical Oncology**, 2018.
Clifford, G. M., et al. **The Lancet HIV**, 2021

Meme kanseri Tarama

- Tarama nasıl yapılır:
 - Mamografi
- Tarama sıklığı:
 - 40 yaş öncesi- 70 yaş



Akciğer Kanseri

- **En sık non-AIDS tanımlayıcı malignitelerden biri**
- HIV ile:
 - risk \approx 2–4 kat artmış
- Temel belirleyiciler:
 - sigara prevalansı \uparrow
 - kronik inflamasyon
- Klinik özellikler:
 - daha genç yaşta tanı
 - sıklıkla ileri evre

Engels, EA. *Journal of Clinical Oncology*, 2018.
Clifford, G. M., et al. *The Lancet HIV*, 2021

Akciğer Kanseri Tarama

- **Kimleri Tarayalım:**
 - Yaş: 50–80
 - Sigara öyküsü: ≥ 20 paket-yıl
 - Durum:
 - Halen içiyor **veya**
 - ≤ 15 yıl önce bırakmış
- **Nasıl Tarayalım**
 - Her yıl
 - Yıllık düşük doz BT (LDCT) önerilir

- HIV'de genişletilmiş yaklaşım:
-Taramayı daha düşük eşikte düşün:
- ✓ Düşük CD4 öyküsü (< 200 hücre/mm³)
 - ✓ Uzun süreli HIV enfeksiyonu
 - ✓ Yüksek inflamasyon / komorbidite yükü
 - ✓ Ek riskler:
 - KOAH
 - yoğun sigara öyküsü (daha genç yaşta bile)

Hepatoselüler Kanser

- HIV'de HCC riski büyük ölçüde Hep B ve C ko-enfeksiyonlara bağlıdır
 - siroz
 - alkol
 - metabolik sendrom
- daha agresif seyir
- daha genç yaşta tanı

Engels, EA. *Journal of Clinical Oncology*, 2018.
Clifford, G. M., et al. *The Lancet HIV*, 2021

Hepatoselüler Kanser Tarama

- **Siroz varlığı**
 - Tüm hastalarda tarama
- **Kronik HBV enfeksiyonu**
 - Erkek ≥ 40 yaş
 - Kadın ≥ 50 yaş
 - veya ek risk faktörleri varsa daha erken
- **Kronik HCV enfeksiyonu**
 - Özellikle:
 - ileri fibrozis (F3–F4)
 - siroz
- Yöntem: USG+AFP



Prostat Tarama

- **Tarama:** 1-2 yılda bir
- **Nasıl:**
 - PSA \pm DRE
- **Genelde:**
 - **50 yaş üstü ve beklenen yaşam süresi >10 yıl risk yüksekse:**
 - (aile öyküsü, Afrika kökeni vb.) \rightarrow daha erken düşünülür



Kolorektal Kanser

- Genelde:
 - **50-75 yaş ve beklenen yaşam süresi >10 yıl**
- **Tarama:**
 - Kolonoskopi 10 yılda bir
 - Yıllık fekal immunkimyasal test ile GGK
 - BT 5 yılda bir
 - Çok hedefli gaita (MT-DNA) DNA – üç yıl



Tarama ve Önleme

Öneriler:

- HPV taraması (kadın + MSM)
- Anal kanser taraması (yüksek risk grubu)
- HBV/HCV tedavisi
- Sigara bırakma
- ✦ HPV aşısı kritik önemde



Güncel Tedavi Yaklaşımı

- ART devamı → zorunlu
- Standart onkolojik tedavi uygulanmalı
- Multidisipliner yaklaşım



Tedavi Zorlukları

- İlaç etkileşimleri (ART + kemoterapi)
- Toksikite artışı
- Klinik çalışmalara düşük katılım
- HIV hastaları **çoğu onkoloji çalışmasından dışlanıyor..**

Kanser: Tedavi Takibi

- **Antikanser tedaviler + ART → önemli ilaç etkileşimleri**
- **Kemoterapi / radyoterapi:**
 - **CD4 düşüşü öngörülemez**
- **Bu nedenle:**
 - **OI profilaksisi CD4 düzeyinden bağımsız düşünülmeli**
- **Kaposi Sarkomu**
 - **Tedavi:**
 - **Liposomal doxorubicin**
 - **Paclitaxel**
 - **CD4 düşüşü artmaz**
 - **Standart OI profilaksisi yeterli**

Kanser:Tedavi Takibi

- **Tedavi Sonrası İzlem**
- **Kemoterapi / RT sonrası:**
 - **1 ay sonra CD4 kontrolü**
 - Gerekirse Oİ profilaksisi
- **Kök Hücre Nakli**
- **Otolog / allojenik transplantasyon:**
 - **Ulusal/yerel anti-infektif profilaksi rehberleri uygulanmalı**

Kanser:Tedavi Takibi

- **PcP profilaksisi**
- **Fungal profilaksi**
 - Flukonazol 50 mg/gün
 - Özellikle hematolojik malignitelerde güçlü öneri
 - İlaç etkileşimi açısından avantajlı
- **HSV / VZV profilaksisi**
- **Kanser tedavisi alan HIV hastalarında profilaksi, CD4'ten bağımsız düşünülmelidir !!!**

Gelecek Perspektifi

Kişiselleştirilmiş
tedavi

HIV + kanser
için özel klinik
çalışmalar

İmmün
restorasyon
stratejileri

Sonuç

- HIV, küresel kanser yükünün **küçük ama yoğunlaşmış ve büyük ölçüde önlenebilir bir bileşenidir**
- HIV epidemisi kontrol altına alınmadan, özellikle bazı kanser türlerinde global kontrol hedeflerine ulaşmak mümkün değildir
- HIV ilişkili kanserlerin büyük kısmı **önlenebilir**
 - Erken HIV tanısı + ART
 - HPV aşısı
 - Tarama
 - Entegre HIV + kanser programları
 - Multidisipliner yaklaşım

Teşekkürler..