

# HIV-LENFOMA

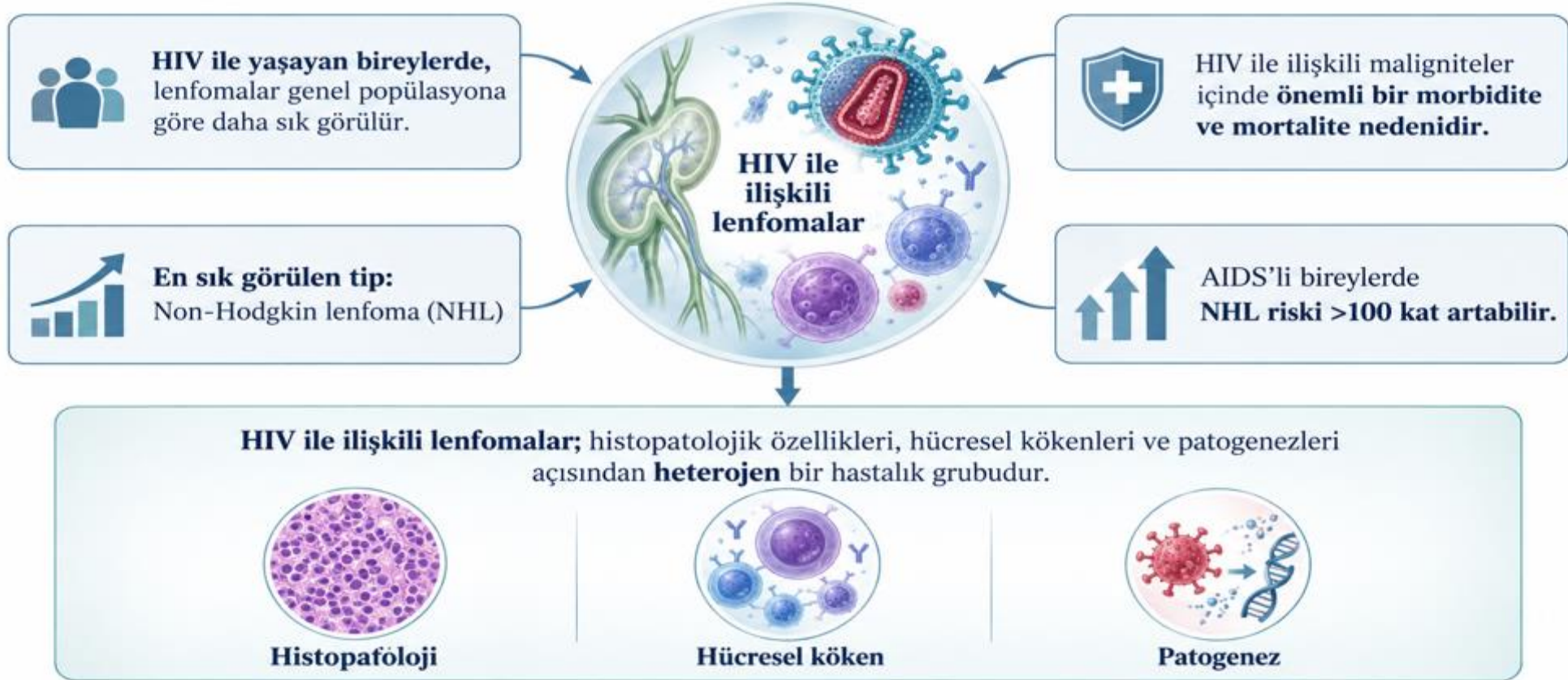
DR.ELİF ÇİFTÇİ

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI



# Giriş

## HIV ile İlişkili Lenfomalar





# ART ve HIV ile İlişkili Lenfomada Sonuçlar



## ART ile başlıca değişimler



Kombine antiretroviral tedavinin (ART) yaygınlaşmasıyla HIV ile ilişkili **NHL insidansı belirgin olarak azalmıştır.**



Kısa süreli ART kesintileri bile NHL riskini **yaklaşık 4 kat** artırabilir.



ART ile birlikte tam doz kemoterapi rejimleri **daha güvenli** uygulanabilir hâle gelmiştir.



Tedavi sonuçları HIV negatif hastalara **benzer düzeylere** yaklaşmıştır.

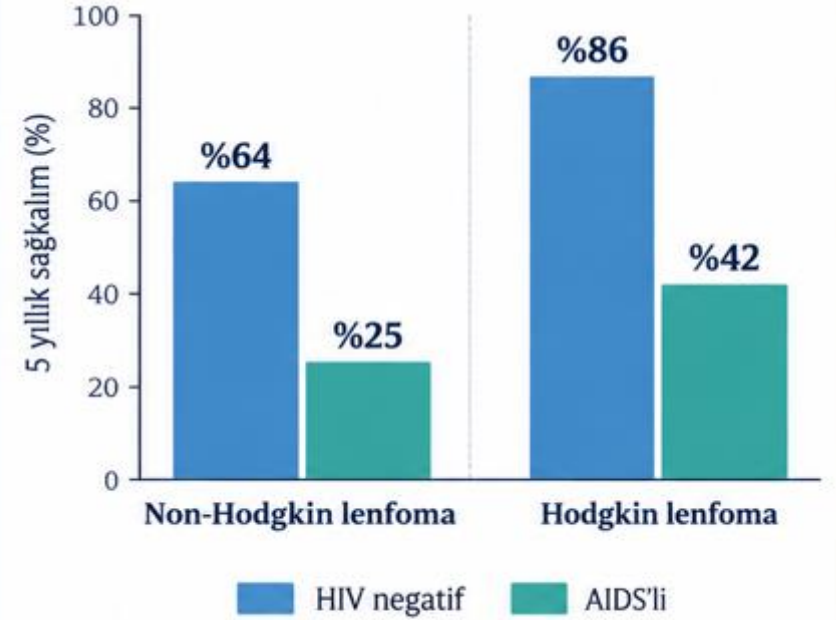


Buna karşın, lenfoma riski HIV ile yaşayan bireylerde genel popülasyona göre **hâlâ yüksektir.**

ART ↑ → NHL insidansı ↓

ART kesintisi → NHL riski ≈ 4x ↑

## 5 yıllık sağkalım (İtalya kanser kayıt sistemi)



Re, Alessandro, Chiara Cattaneo, and Giuseppe Rossi. "HIV and lymphoma: from epidemiology to clinical management." *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* 11.1 (2019): e2019004.

Berhan, Ayenew, Biruk Bayleyegn, and Zegeye Getaneh. "HIV/AIDS associated lymphoma." *Blood and lymphatic cancer: targets and therapy* (2022): 31-45.

- ART, HIV'in bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini tamamen ortadan kaldırmaz.
- **Düşük düzeyli HIV replikasyonu**, rutin testlerde saptanmasa bile ART sırasında devam edebilir.
- Sonuç olarak **kronik inflamatuvar** aktivite devam eder.
- Bu nedenle CD4+ T hücre sayısı korunmuş ve uzun süreli ART kullanan kişilerde bile lenfoma riski yüksektir.

*Berhan, Ayenew, Biruk Bayleyegn, and Zegeye Getaneh. "HIV/AIDS associated lymphoma." Blood and lymphatic cancer: targets and therapy (2022): 31-45.*

*Lurain K, Ramaswami R, Yarchoan R. HIV ile ilişkili lenfomalarda virüslerin rolü. Semin Hematol. 2022;59(4):183-191. doi:10.1053/j.seminhematol.2022.11.002*

- HIV/AIDS ile yaşayan bireylerin **%25–40’ında** malignite gelişebilir.
- AIDS ile ilişkili lenfomalar, bu hasta grubunda sık görülen maligniteler arasındadır.
- HIV/AIDS ile ilişkili lenfomalar, **hızlı yayılan** ve **invaziv** özelliklere sahip malignitelerdir
- Bu nedenle klinik farkındalık ve erken tanı önemlidir.
- Erken tanı ile; **uygun tedavi, sağkalım** ve **yaşam kalitesi** artışına katkı sağlamaktadır.

## HIV ile ilişkili lenfomaların karakteristik özellikleri

**Hücre kökeni:** Büyük çoğunluğu B hücre kökenlidir.

**Tanı evresi:** Genellikle ileri evrede tanı alır.

**Klinik seyir:** Hızlı yayılır, invaziv özelliklere sahiptir ve genellikle agresif seyirlidir.

**Sistemik bulgular:** Sistemik semptomlar (ateş, kilo kaybı, gece terlemesi) daha belirgindir.

**Tutulum:** Ekstranodal tutulum daha sık görülür.

**Viral ilişki:** EBV ve/veya HHV-8 gibi onkojenik virüslerle ilişki daha fazladır.

*Berhan, Ayenew, Biruk Bayleyegn, and Zegeye Getaneh. "HIV/AIDS associated lymphoma." Blood and lymphatic cancer: targets and therapy (2022): 31-45.*

*Re, Alessandro, Chiara Cattaneo, and Giuseppe Rossi. "HIV and lymphoma: from epidemiology to clinical management." Mediterranean journal of hematology and infectious diseases 11.1 (2019): e2019004.*

*Lurain K, Ramaswami R, Yarchoan R. HIV ile ilişkili lenfomalarda virüslerin rolü. Semin Hematol. 2022;59(4):183-191. doi:10.1053/j.seminhematol.2022.11.002*

## HIV ile ilişkili lenfoma gelişiminde

**İmmün yetmezlik**

**Kronik antijenik stimülasyon**

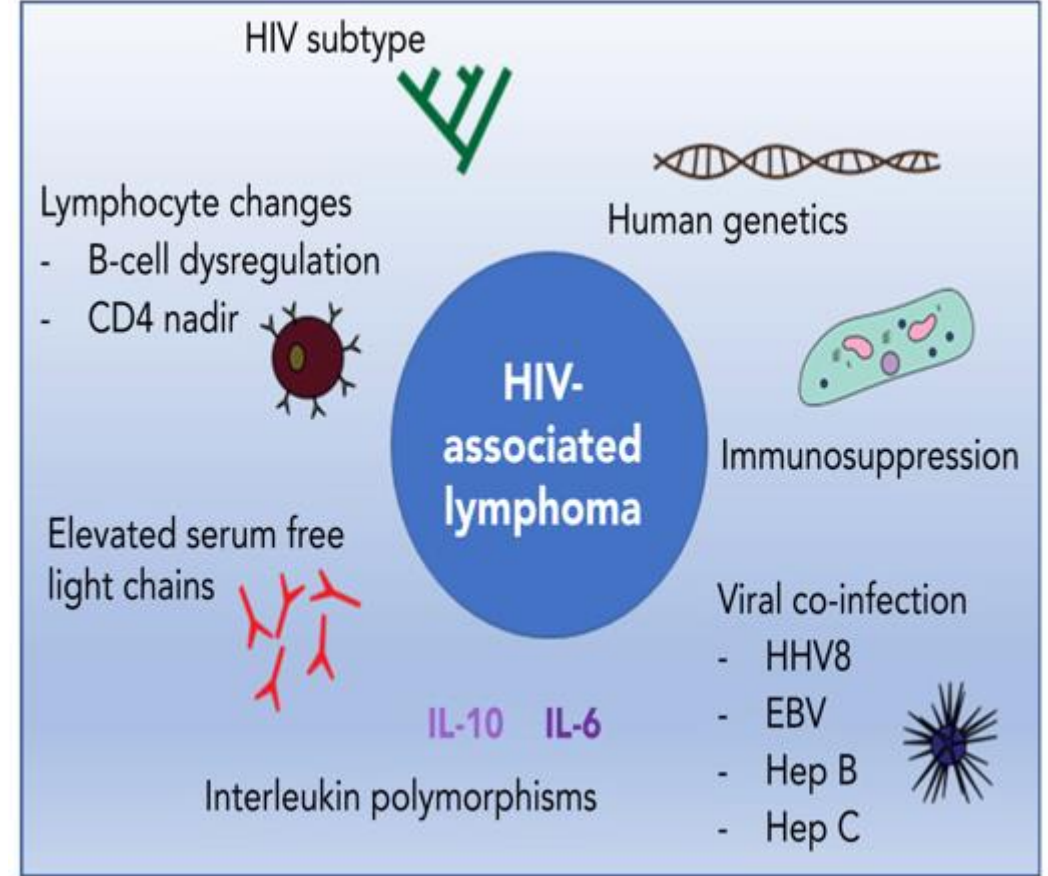
**Sitokin düzensizliği**

**Kronik inflamasyon**

**Kronik B hücre aktivasyonu**

**Genetik değişiklikler**

**Onkojenik viral enfeksiyonlar**



## HIV ile ilişkili lenfomalarda patogenezi ve viral etkenler

Bu lenfomaların büyük bölümü **B hücre kökenlidir**.



İmmünoşüpresyon ve EBV/HHV-8 gibi onkojenik virüslerle koenfeksiyon, HIV ile ilişkili lenfoma gelişiminde etkilidir.



Bu etki, **lenfoma alt tipine göre** değişir.

### Epstein-Barr virüsü (EBV)

#### İlişkili lenfoma alt tipleri

- Burkitt lenfoması
- Bazı yaygın büyük B hücreli lenfomalar
- Primer SSS lenfoması
- Plazmablastik lenfoma
- Hodgkin lenfoma

### KSHV / HHV-8

(Kaposi sarkomu ile ilişkili herpesvirüs)

#### İlişkili lenfoma alt tipleri

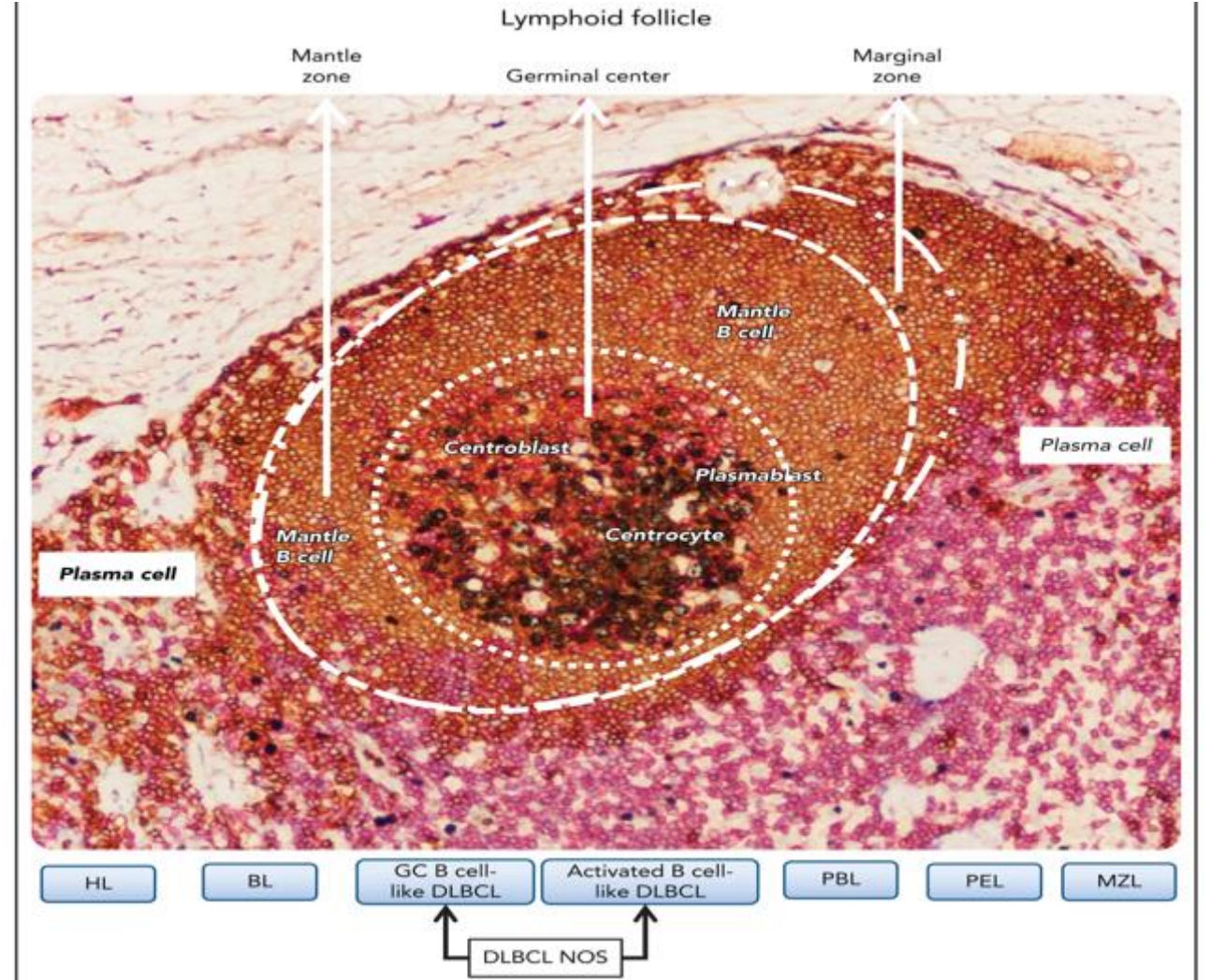
- Primer efüzyon lenfoması
- HHV-8 pozitif DLBCL
- Multisentrik Castleman hastalığı ile ilişkili büyük B hücreli lenfoma



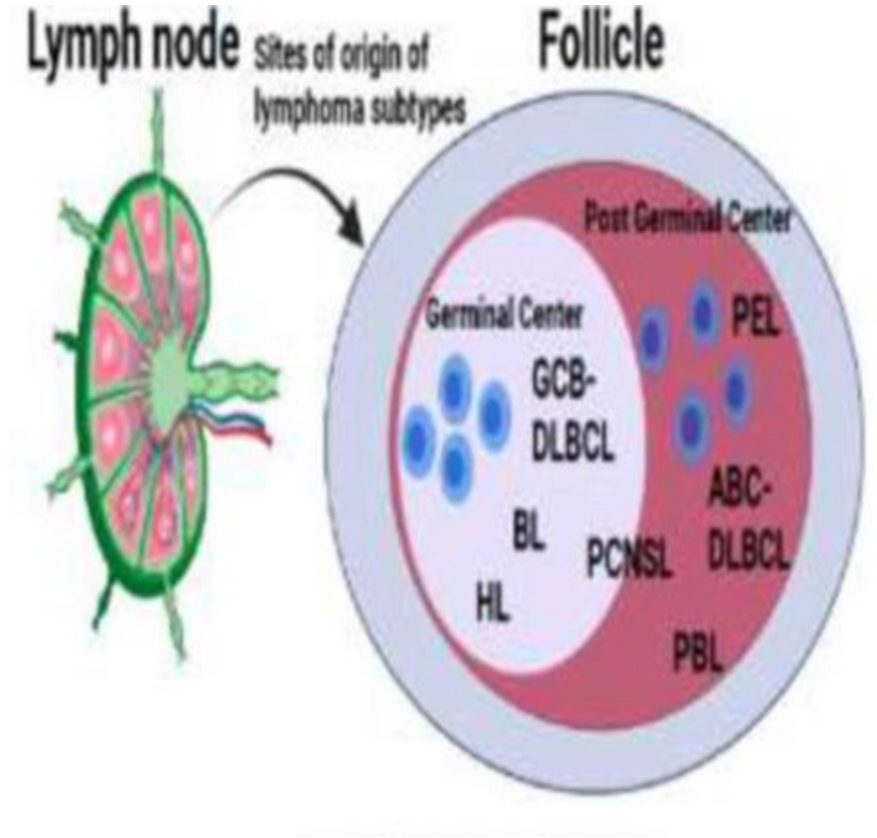
Berhan, Ayenew, Biruk Bayleyegn, and Zegeye Getaneh. "HIV/AIDS associated lymphoma." *Blood and lymphatic cancer: targets and therapy* (2022): 31-45.

Lurain K, Ramaswami R, Yarchoan R. HIV ile ilişkili lenfomalarda virüslerin rolü. *Semin Hematol.* 2022;59(4):183-191. doi:10.1053/j.seminhematol.2022.11.002

| B hücre kökeni                                                        | İlişkili lenfoma tipleri                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Germinal merkez B hücreleri                                           | Hodgkin lenfoma, Burkitt lenfoma, germinal merkez tipi DLBCL                 |
| Post-germinal merkez / plazma hücresi yönünde farklılaşan B hücreleri | Aktive B hücresi tipi DLBCL, plazmablastik lenfoma, primer efüzyon lenfoması |



- **PCNSL:** En ağır immünsüpresyonda, genellikle **çok düşük CD4** düzeylerinde görülür.
- **ABC-DLBCL, PBL ve PEL:** Genellikle **CD4 <200 hücre/μL** ile ilişkilidir.
- **BL, GCB-DLBCL ve Hodgkin lenfoma:** Daha çok **CD4 düzeyi görece korunmuş** hastalarda görülür



# HIV ile İlişkili Lenfomaların Özellikleri

| Alt tip   | İmmüfenotip (özet)                              | EBV / KSHV         | EBV latensi | CD4 / immünsüpresyon | ART sonrası sıklık | Prognoz   |
|-----------|-------------------------------------------------|--------------------|-------------|----------------------|--------------------|-----------|
| HL        | CD20-, CD30+, CD15+, MUM1/IRF4+                 | EBV %100           | II          | Korunmuş             | Artmış             | Daha iyi  |
| BL        | CD20+, CD10+, BCL6+, MUM1/IRF4-                 | EBV %30–60         | I           | Korunmuş             | Artmış             | Daha iyi  |
| GCB-DLBCL | CD20+, CD10+, BCL6+, MUM1/IRF4-                 | EBV %30            | Bilinmiyor  | Korunmuş             | Azalmış            | Daha iyi  |
| PCNSL     | CD20+; değişken fenotip, ABC-DLBCL benzeri      | EBV %100           | II/III      | Çok düşük            | Azalmış            | Daha kötü |
| ABC-DLBCL | CD20+, CD10-, BCL6-, MUM1/IRF4+                 | EBV %90            | II/III      | Düşük                | Azalmış            | Daha kötü |
| PBL       | CD20-, CD138+, CD30+/-, MYC+ (~%60), MUM1/IRF4+ | EBV %70–80         | 0/I         | Düşük                | Artmış             | Daha kötü |
| PEL       | CD20-, CD138+, CD38+, CD30+/-, MUM1/IRF4+       | KSHV %100, EBV %80 | I           | Düşük                | Artmış             | Daha kötü |

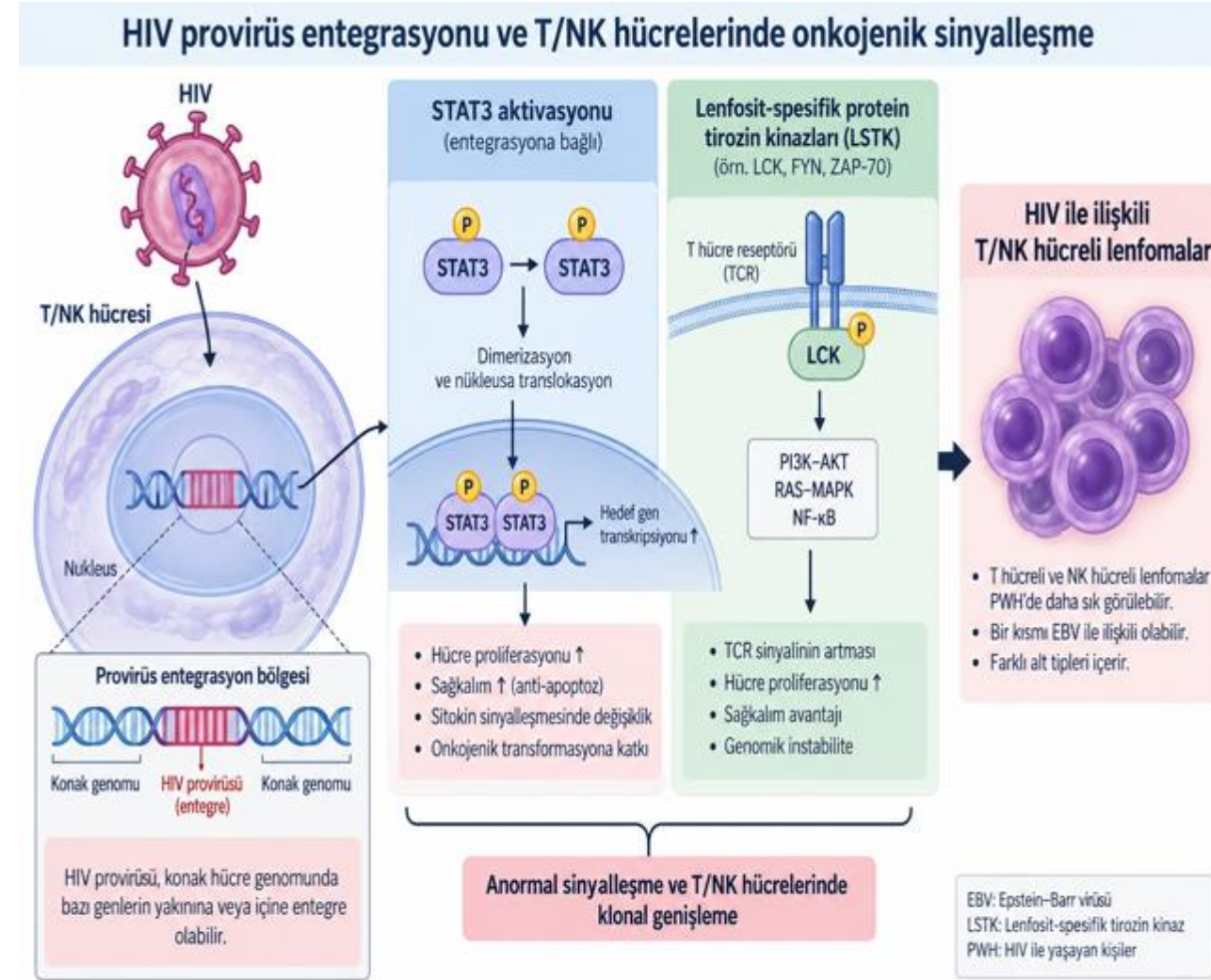
## Açıklama

- HIV ile ilişkili lenfomalar; BL, GCB-DLBCL, ABC-DLBCL, PCNSL, PBL, PEL ve klasik Hodgkin lenfomayı (HL) içerir.
- İmmünsüpresyon düzeyi alt tiplerin gelişiminde etkilidir; özellikle PCNSL, PBL ve PEL daha belirgin immünsüpresyonla ilişkilidir.
- EBV ve KSHV patogeneizde önemli rol oynar; EBV latensi paterni biyolojik davranışı etkileyebilir.

## Kısaltmalar

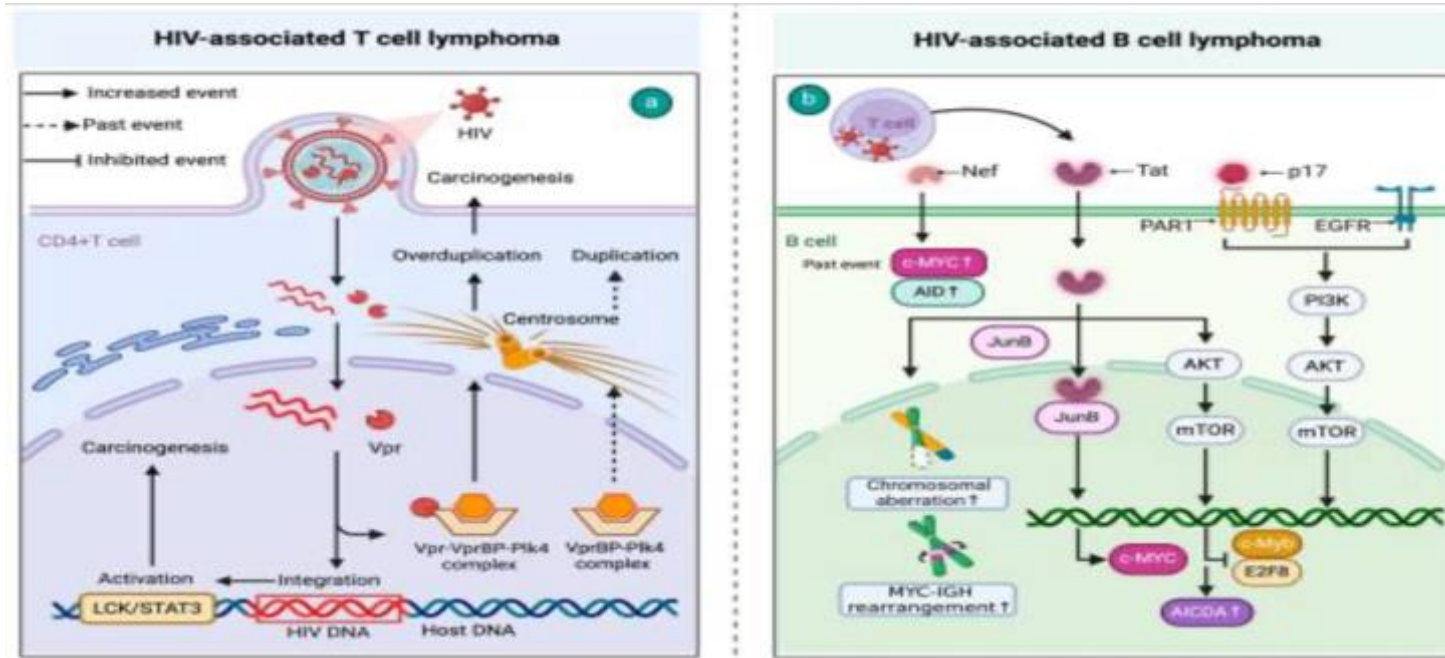
**HL:** Hodgkin lenfoma; **BL:** Burkitt lenfoma; **PCNSL:** primer santral sinir sistemi lenfoması; **PBL:** plazmablastik lenfoma; **PEL:** primer efüzyon lenfoması; **ART:** antiretroviral tedavi.

- **T hücreli ve NK hücreli lenfomalar**, HIV ile yaşayan kişilerde daha sık görülebilir.
- Bu lenfomaların bir kısmı **EBV ile ilişkili** olabilir.
- HIV provirüsünün bazı hücresel genlere entegrasyonu, özellikle **STAT3** ve **lenfosit-spesifik protein tirozin kinazı** gibi sinyal yolaklarını etkileyebilir.
- Bu mekanizma, bazı **HIV ile ilişkili T hücreli lenfomaların gelişimine** katkıda bulunabilir.



# Patogenezi 1

- HIV ile ilişkili hematolojik malignitelerin patogenezi çok faktörlüdür.
- HIV, lenfoma riskini artırır ancak **lenfoma hücrelerini doğrudan enfekte etmez**.
- HIV'in lenfomagenezdeki temel etkisi; immünoşüpresyon yoluyla malign hücrelere karşı bağışıklık yanıtını zayıflatmasıdır.
- HIV'in Tat (Trans-Activator of Transcription) proteininin onkojenik etkileri ve bazı p17 varyantlarının lenfoma gelişimiyle ilişkisi gösterilmiştir.



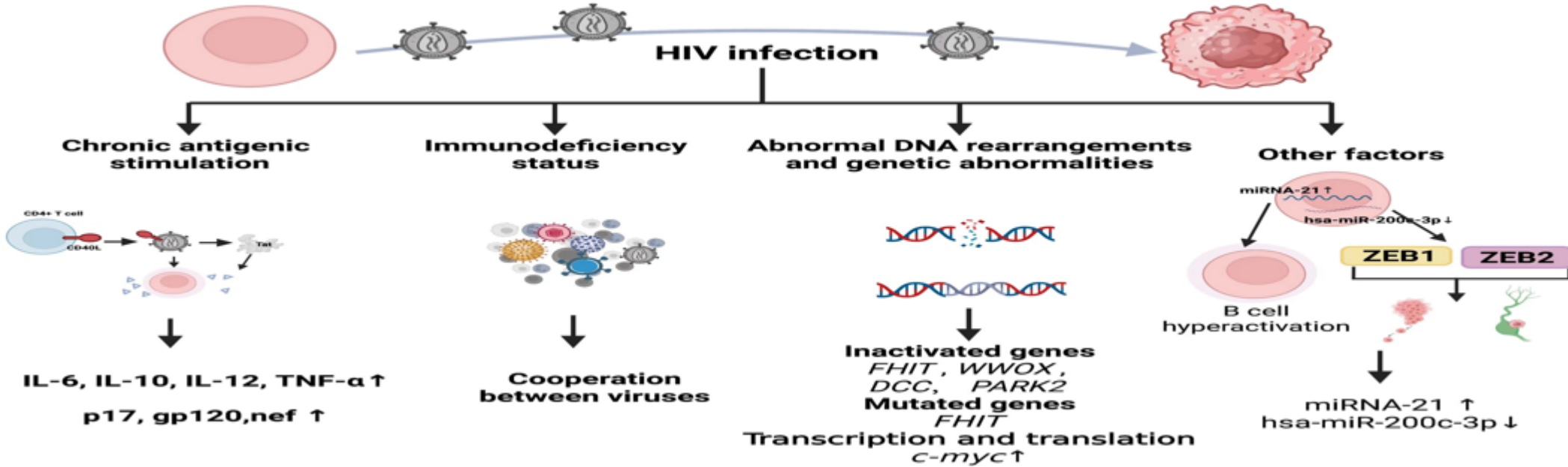
Re, Alessandro, Chiara Cattaneo, and Giuseppe Rossi. "HIV and lymphoma: from epidemiology to clinical management." *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* 11.1 (2019): e2019004.

Carbone, A., Vaccher, E., & Gloghini, A. (2022). Hematologic cancers in individuals infected by HIV. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 139(7), 995-1012

Lurain K, Ramaswami R, Yarchoan R. HIV ile ilişkili lenfomalarda virüslerin rolü. *Semin Hematol.* 2022;59(4):183-191. doi:10.1053/j.seminhematol.2022.11.002

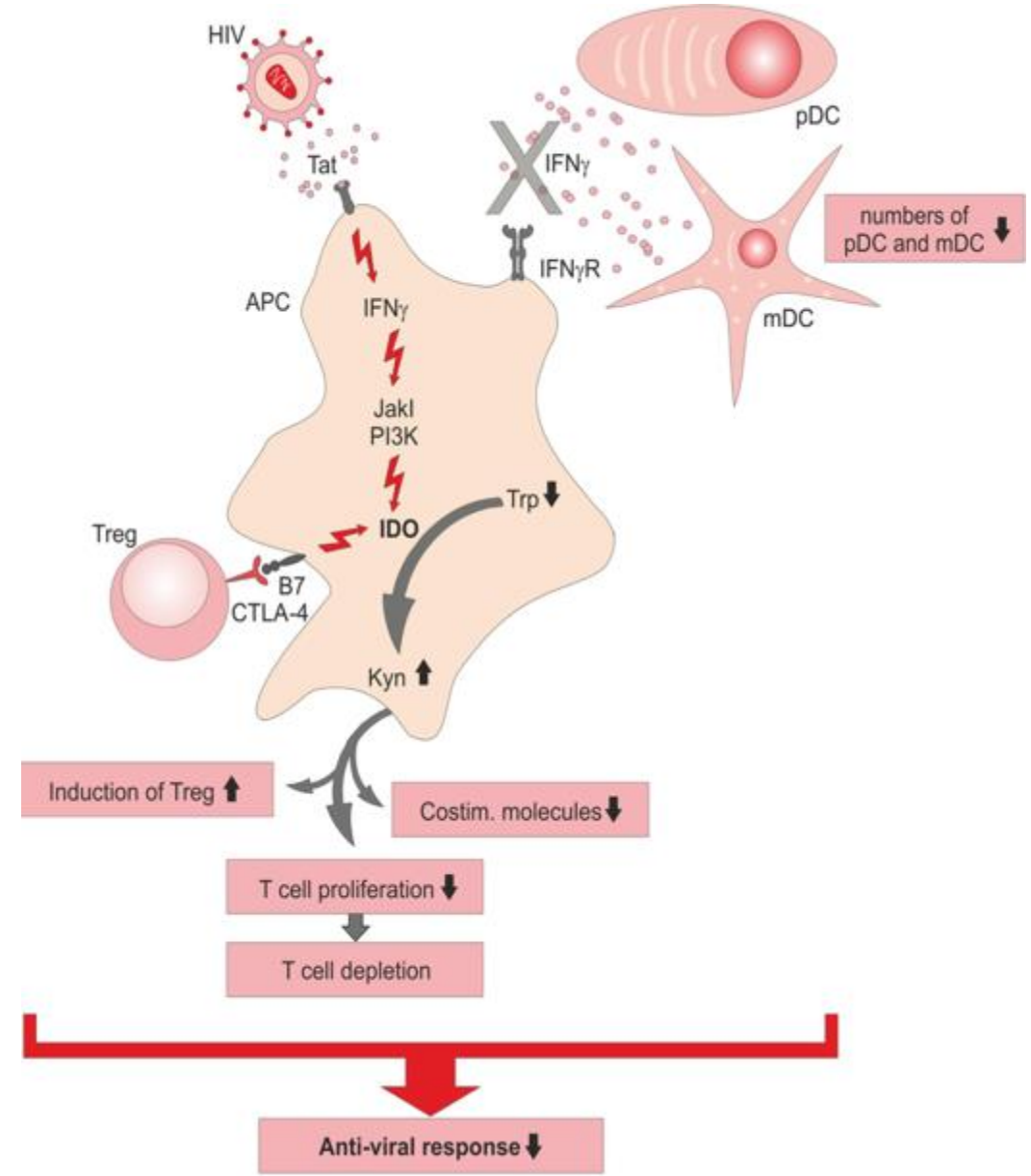
# Patogenez 1

- **Tat**; DNA hasarı ve reaktif oksijen türlerini artırabilir, ayrıca IL-6 ve IL-10 üretimini uyarabilir.
- **DNA onarım mekanizmalarını ve anjiyogenezi** etkileyerek tümör gelişimini destekleyebilir.
- Tat'a bağlı DNA hasarı, özellikle Burkitt lenfomada önemli olan **MYC translokasyonunu** kolaylaştırabilir.
- Bu süreçler birlikte **lenfomagenezi destekleyebilir**.



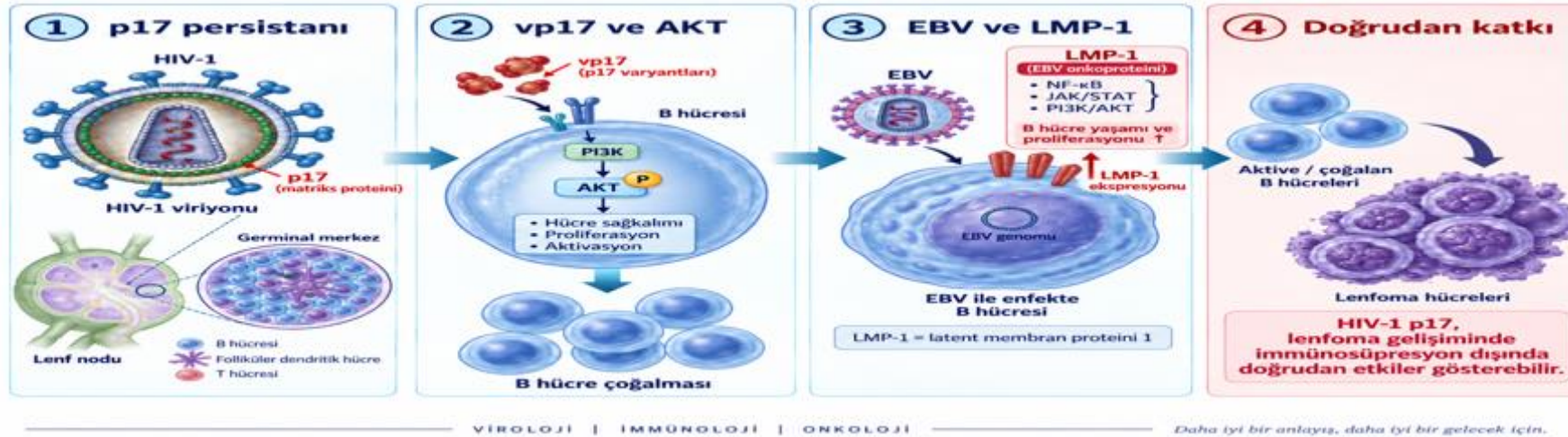
# Patogenez 1

- **HIV'in Tat ve Nef proteinleri, IDO (indolamin 2,3-dioksijenaz) aktivitesini artırır.**
- Artmış IDO aktivitesi, **bağışıklık yanıtını baskılar.**
- Th17 hücreleri azalır, düzenleyici T hücreleri (Treg) artar.
- CD8+ T hücrelerinin çoğalması ve antitümör yanıtı azalır.
- Sonuçta tümör hücrelerinin bağışıklıktan kaçışı kolaylaşır ve lenfoma gelişimine katkıda bulunabilir.



# Patogenez 1

- ART ile viral replikasyon baskılsa da, **gp120** ve **p17** gibi HIV proteinleri lenfoid dokuda kalıcı olabilir
- Bazı **p17 varyantları (vp17)**, Akt sinyal yolunu aktive ederek B hücre proliferasyonu ve dönüşümünü destekleyebilir.
- **p17 ile EBV arasındaki etkileşim**, lenfomagenezi güçlendirebilir.
- **vp17 CXCR2'ye bağlanması**, EBV'nin onkojenik proteini **LMP-1** ekspresyonunu artırabilir.



# Patogenez 2

## Lenfomagenezde EBV ve KSHV'nin Rolü

- **EBV ve KSHV**, latent ve litik dönemler gösterebilir.
- B hücrelerini enfekte ettikten sonra viral DNA **çekirdeğe taşınır**.
- Viral genom burada **dairesel epizom** halinde kalır.
- **EBV'de EBNA-1, KSHV'de LANA** viral genomun konak kromozomlarına bağlanmasını sağlar.
- Böylece virüs, hücre içinde **uzun süre latent kalabilir**.

# Lenfomagenezde EBV ve KSHV'nin Rolü

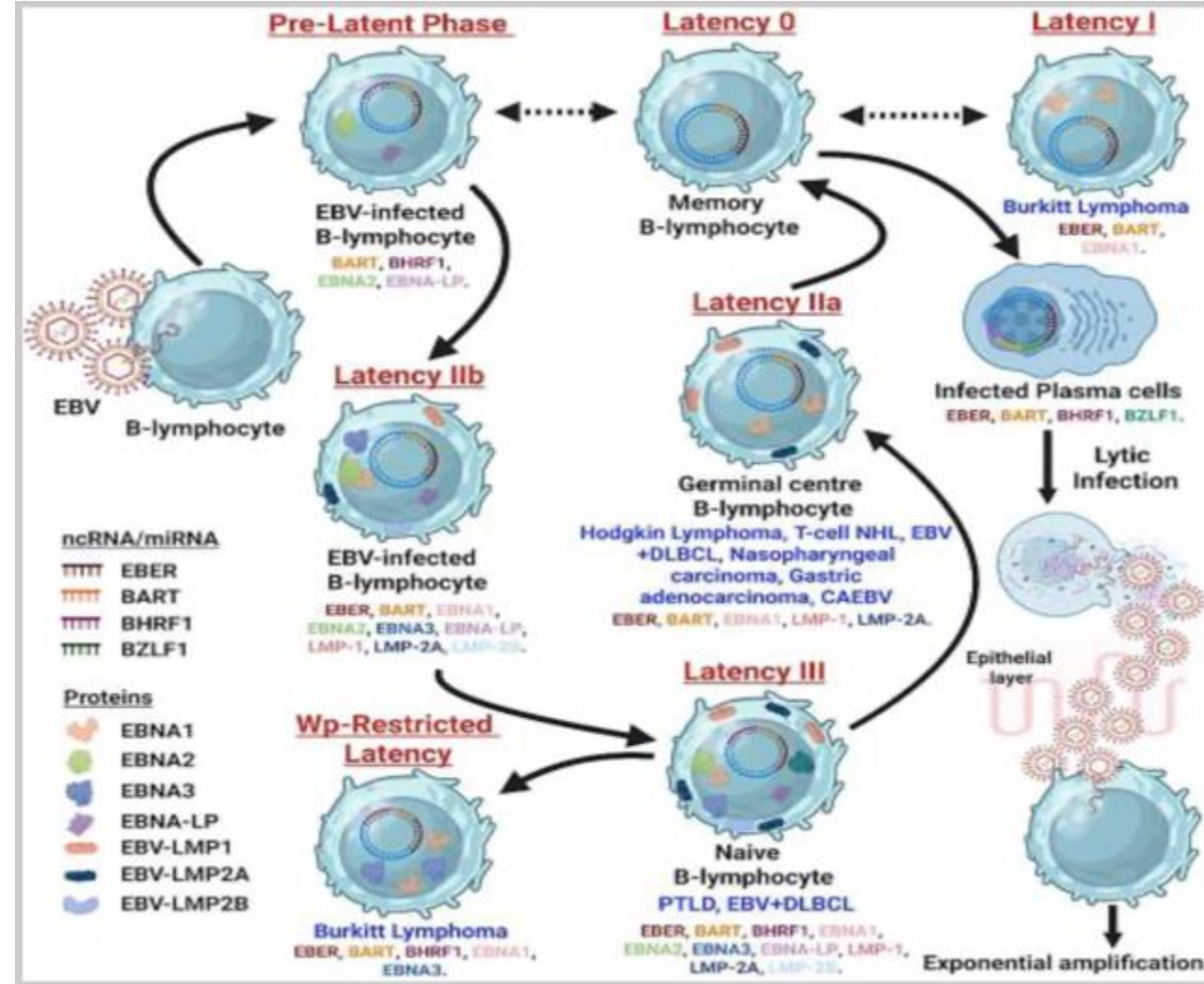
- **EBV**
- Epstein-Barr virüsü (EBV/HHV-4), çift sarmallı bir DNA virüsüdür.
- Herpesviridae ailesinin Gammaherpesvirinae alt grubunda yer alır.
- Genellikle tükürük yoluyla bulaşır.
- Başlıca B lenfositlerini enfekte eder ve yaşam boyu süren **latent enfeksiyon** oluşturur.
- Virüs çoğunlukla hafıza B hücrelerinde sessiz kalır.
- Uygun koşullarda yeniden aktive olarak litik çoğalma ve viral yayılımı yol açabilir.

- *Datta, S., Gogia, A., & Mallick, S. (2025). Epstein-Barr virus-associated lymphomas: biology, molecular genomics and precision oncology. Frontiers in Oncology, 15, 1677060*

# Lenfomagenezde EBV ve KSHV'nin Rolü

- Virüs B lenfositte farklı latens programlarına geçebilir.
- B hücresinin farklılaşma aşamasına göre farklı viral genler ifade edilir.
- Bu farklı gen ekspresyonları, farklı lenfoma ve EBV ilişkili hastalıklarla bağlantılıdır.

- Datta, S., Gogia, A., & Mallick, S. (2025). Epstein-Barr virus-associated lymphomas: biology, molecular genomics and precision oncology. *Frontiers in Oncology*, 15, 1677060



## EBV gen ürünleri ve lenfomagenezdeki başlıca etkileri

| Virüs | Gen ürünü        | Lenfomagenezdeki başlıca etkileri                                                                                                                                                                                                         |
|-------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EBV   | LMP-1            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu artırır</li> <li>• BCL-2 ve A20 ekspresyonunu artırır</li> <li>• NF-κB ve JAK/STAT yollarını aktive eder</li> </ul>                                    |
| EBV   | LMP-2A           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• B hücresi reseptör sinyalini taklit eder</li> <li>• PI3K/AKT/mTOR yolunu aktive eder</li> <li>• MHC-I aşağı regülasyonunu indükleyebilir</li> </ul>                                              |
| EBV   | EBNA-1           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• c-MYC ile etkileşebilir</li> <li>• Latent enfeksiyonun sürmesine katkı sağlar</li> <li>• Hücresel mutasyonların gelişimini destekleyebilir</li> </ul>                                            |
| EBV   | EBNA-2           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PD-L1 ekspresyonunu artırabilir</li> <li>• EBNA-LP ile birlikte siklin D2'yi aktive eder</li> </ul>                                                                                              |
| EBV   | EBNA-3           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konak gen transkripsiyonunu düzenler</li> <li>• p53 aracılı apoptozu değiştirebilir</li> <li>• pRb, c-MYC ve Cyclin D1 üzerinden hücre döngüsü düzensizliğine katkı sağlar</li> </ul>            |
| EBV   | EBNA-LP          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EBNA-2 ile birlikte siklin D2 aktivasyonuna katkı sağlar</li> </ul>                                                                                                                              |
| EBV   | BART miRNA'ları  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doğuştan ve adaptif bağışıklığı baskılayabilir</li> <li>• Tümörle ilişkili makrofajları modüle edebilir</li> <li>• IL-12'yi ve CD4<sup>+</sup> T hücre farklılaşmasını baskılayabilir</li> </ul> |
| EBV   | BHRF1 miRNA'ları | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bağışıklık yanıtının baskılanmasına katkı sağlayabilir</li> <li>• IL-12 ve CD4<sup>+</sup> T hücre farklılaşmasını baskılayabilir</li> </ul>                                                     |

### Kısaltmalar

**LMP** : Latent membrane protein  
**EBNA** : Epstein-Barr nuclear antigen  
**BART** : BamHI-A rightward transcripts  
**BHRF1** : BamHI-H rightward frame 1  
**miRNA** : microRNA  
**NF-κB** : Nuclear factor kappa B  
**JAK/STAT** : Janus kinase / signal transducer and activator of transcription

**PI3K** : Phosphoinositide 3-kinase  
**AKT** : Protein kinase B  
**mTOR** : Mechanistic target of rapamycin  
**MHC-I** : Major histocompatibility complex class I  
**PD-L1** : Programmed death-ligand 1  
**pRb** : Retinoblastoma protein  
**IL-12** : Interlökin-12

Özet tablo; mekanizmalar seçilmiş örnek etkileri göstermektedir.

# KSVH

## KSHV gen ürünleri ve lenfomagenezdeki başlıca etkileri

| Virüs | Gen ürünü       | Lenfomagenezdeki başlıca etkileri                                                                                                                              |
|-------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| KSHV  | <b>LANA</b>     | <ul style="list-style-type: none"><li>p53 ve Rb'yi baskılar.</li><li>Hücre döngüsü kontrolünü bozar.</li></ul>                                                 |
| KSHV  | <b>vFLIP</b>    | <ul style="list-style-type: none"><li>NF-κB sinyal yolunu aktive eder.</li><li>c-MYC ile etkileşebilir; hücre sağkalımını destekler.</li></ul>                 |
| KSHV  | <b>vIL-6</b>    | <ul style="list-style-type: none"><li>JAK/STAT ve PI3K/AKT yollarını aktive eder.</li><li>Otokrin ve parakrin etkiyle B hücresi çoğalmasını artırır.</li></ul> |
| KSHV  | <b>v-siklin</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>CDK6'yı aktive eder.</li><li>Hücre döngüsü ilerlemesini ve hücre büyümesini destekler.</li></ul>                         |

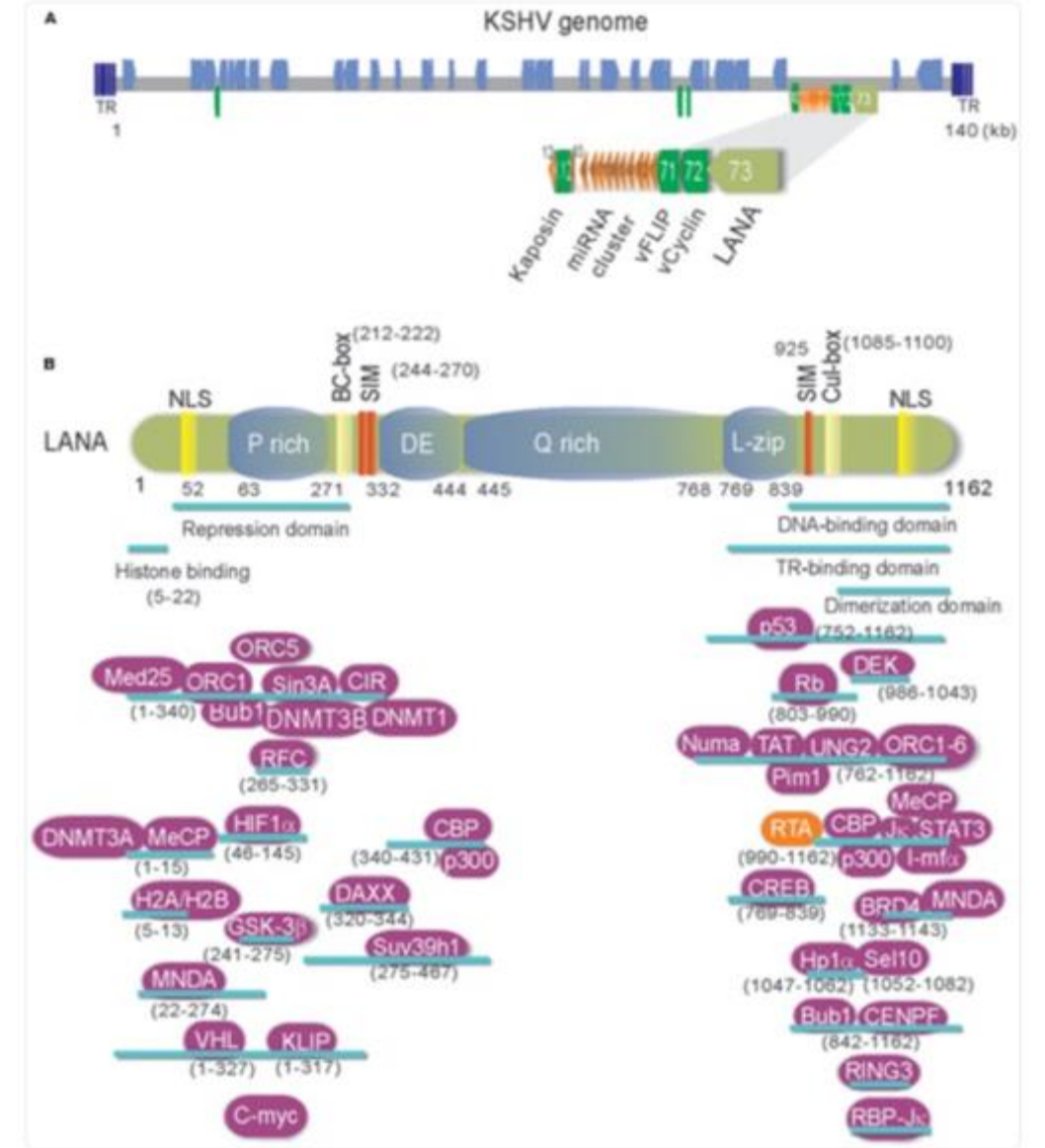
### Kısaltmalar

**KSHV** : Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV-8)  
**LANA** : Latency-associated nuclear antigen  
**vFLIP** : Viral FLICE-inhibitory protein  
**vIL-6** : Viral interleukin-6  
**v-Cyclin** : Viral cyclin  
**NF-κB** : Nuclear factor kappa B  
**c-MYC** : Cellular MYC proto-oncogene

**JAK** : Janus kinase  
**STAT** : Signal transducer and activator of transcription  
**PI3K** : Phosphoinositide 3-kinase  
**AKT** : Protein kinase B  
**CDK6** : Cyclin-dependent kinase 6  
**Rb** : Retinoblastoma protein  
**p53 (TP53)** : Tumor protein p53

# KSHV

- **KSHV'nin iki enfeksiyon fazı vardır:** latent dönem ve litik replikasyon.
- **Latent dönemde** yalnızca sınırlı sayıda viral gen eksprese edilir; **LANA (ORF73), v-Cyclin (ORF72), vFLIP (ORF71) ve Kaposin (K12)**'dir.
- **LANA**, işlev olarak EBV'nin **EBNA-1** proteinine benzer.
- Bu ürünler, hücre sağkalımı, proliferasyonu ve immün kaçışı destekleyebilir

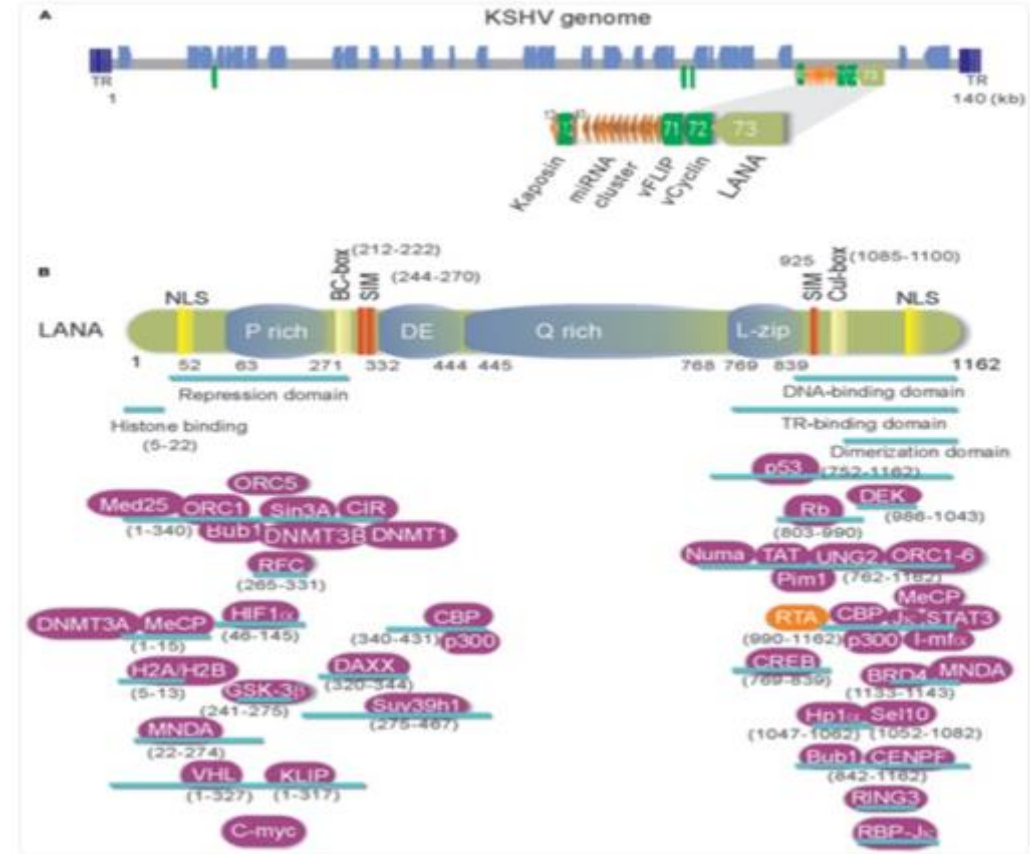


# KSHV

- HIV’de sitokinler veya bazı kimyasal uyarılar, KSHV’yi latent dönemden **litik faza** geçirebilir.
- Litik fazda viral gen ekspresyonu artar ve **yeni enfeksiyöz virionlar** üretilir.
- Sonuç olarak lenfomageneze katkıda bulunan sinyal yollarını aktif hale geçer.

Wei F, Gan J, Wang C, Zhu C, Cai Q. Cell Cycle Regulatory Functions of the KSHV Oncoprotein LANA. *Front Microbiol.* 2016;7:334. Published 2016 Mar 30. doi:10.3389/fmicb.2016.00334

Lurain K, Ramaswami R, Yarchoan R. HIV ile ilişkili lenfomalarda virüslerin rolü. *Semin Hematol.* 2022;59(4):183-191. doi:10.1053/j.seminhematol.2022.11.002



- KSHV, EBV'yi kısmen aktif hale getirebilir.
- Bu kısmi aktivasyonda EBV bazı tümör yapıcı proteinleri üretir ama hücre hemen ölmez.
- Böylece enfekte hücre yaşamaya devam eder ve **lenfoma gelişimi kolaylaşabilir**.
- Buna karşılık EBV tamamen litik faza girerse hücre parçalanır ve ortadan kaldırılır; bu nedenle tümör gelişimi daha az olabilir.

## HIV ile ilişkili Lenfomaların Özellikleri

| Alt tip   | İmmüfenotip (özet)                              | EBV / KSHV         | EBV latensi | CD4 / immünsüpresyon | ART sonrası sıklık | Prognoz   |
|-----------|-------------------------------------------------|--------------------|-------------|----------------------|--------------------|-----------|
| HL        | CD20-, CD30+, CD15+, MUM1/IRF4+                 | EBV %100           | II          | Korunmuş             | Artmış             | Daha iyi  |
| BL        | CD20+, CD10+, BCL6+, MUM1/IRF4-                 | EBV %30-60         | I           | Korunmuş             | Artmış             | Daha iyi  |
| GCB-DLBCL | CD20+, CD10+, BCL6+, MUM1/IRF4-                 | EBV %30            | Bilinmiyor  | Korunmuş             | Azalmış            | Daha iyi  |
| PCNSL     | CD20+; değişken fenotip, ABC-DLBCL benzeri      | EBV %100           | II/III      | Çok düşük            | Azalmış            | Daha kötü |
| ABC-DLBCL | CD20+, CD10-, BCL6-, MUM1/IRF4+                 | EBV %90            | II/III      | Düşük                | Azalmış            | Daha kötü |
| PBL       | CD20-, CD138+, CD30+/-, MYC+ (~%60), MUM1/IRF4+ | EBV %70-80         | 0/I         | Düşük                | Artmış             | Daha kötü |
| PEL       | CD20-, CD138+, CD38+, CD30+/-, MUM1/IRF4+       | KSHV %100, EBV %80 | I           | Düşük                | Artmış             | Daha kötü |

### Açıklama

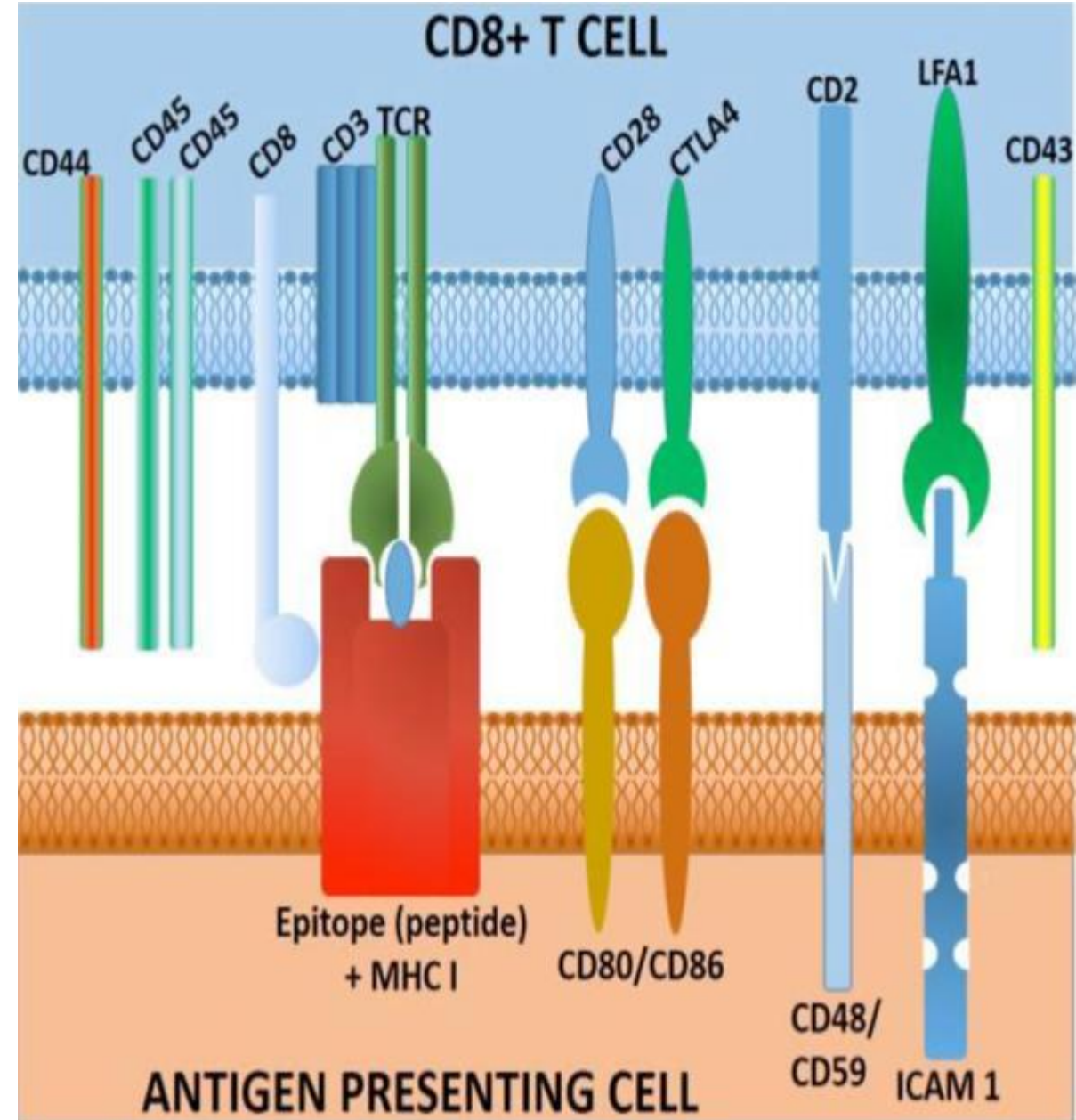
- HIV ile ilişkili lenfomalar; BL, GCB-DLBCL, ABC-DLBCL, PCNSL, PBL, PEL ve klasik Hodgkin lenfomayı (HL) içerir.
- İmmünsüpresyon düzeyi alt tiplerin gelişiminde etkilidir; özellikle PCNSL, PBL ve PEL daha belirgin immünsüpresyonla ilişkilidir.
- EBV ve KSHV patogeneizde önemli rol oynar; EBV latensi paterni biyolojik davranışı etkileyebilir.

### Kısaltmalar

HL: Hodgkin lenfoma; BL: Burkitt lenfoma; PCNSL: primer santral sinir sistemi lenfoması; PBL: plazmablastik lenfoma; PEL: primer efüzyon lenfoması; ART: antiretroviral tedavi.

- **HIV, T ve NK hücre işlevini bozarak** EBV/KSHV ile enfekte B hücrelerinin kontrolünü azaltır.
- **EBV ve KSHV**, B hücrelerinde **MHC-I** (Major Histocompatibility Complex class I), **ICAM-1** (Intercellular Adhesion Molecule-1) ve **CD86** gibi tanınma moleküllerini azaltır.
- **MHC-I azalması**, CD8+ T hücrelerinin enfekte hücreleri tanımasını zorlaştırır.
- **ICAM-1 azalması**, immün hücrelerin hedef hücreye bağlanmasını azaltır.
- **CD86 azalması**, T hücre aktivasyonunu zayıflatır
- Viral proteinler ve miRNA'lar, **NK hücrelerinin tanımasını da azaltabilir.**
- Böylece HIV'e bağlı immün baskılanma ile viral immün kaçış birlikte lenfomagenezi kolaylaştırır.

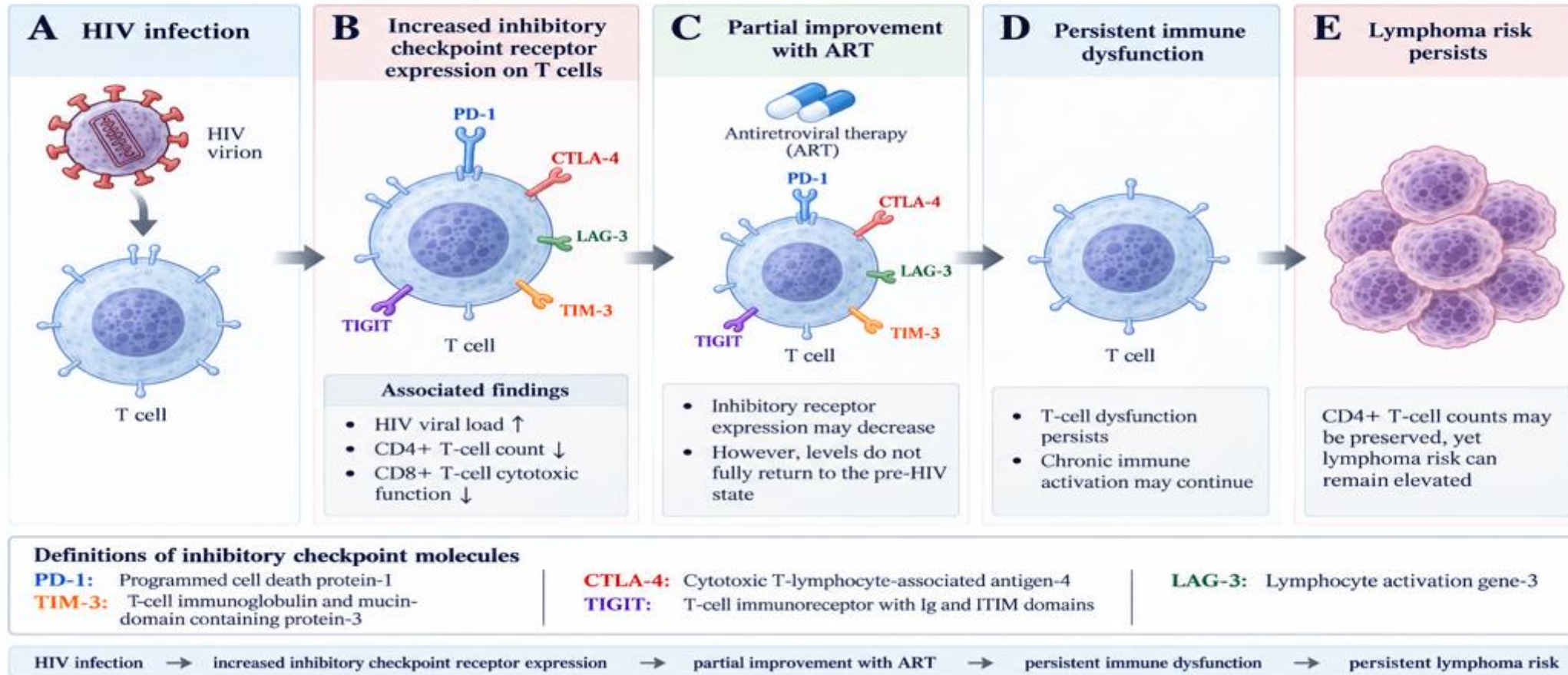
Lurain K, Ramaswami R, Yarchoan R. HIV ile ilişkili lenfomalarda virüslerin rolü. Semin Hematol. 2022;59(4):183-191. doi:10.1053/j.seminhematol.2022.11.002



# Patogenezi 3

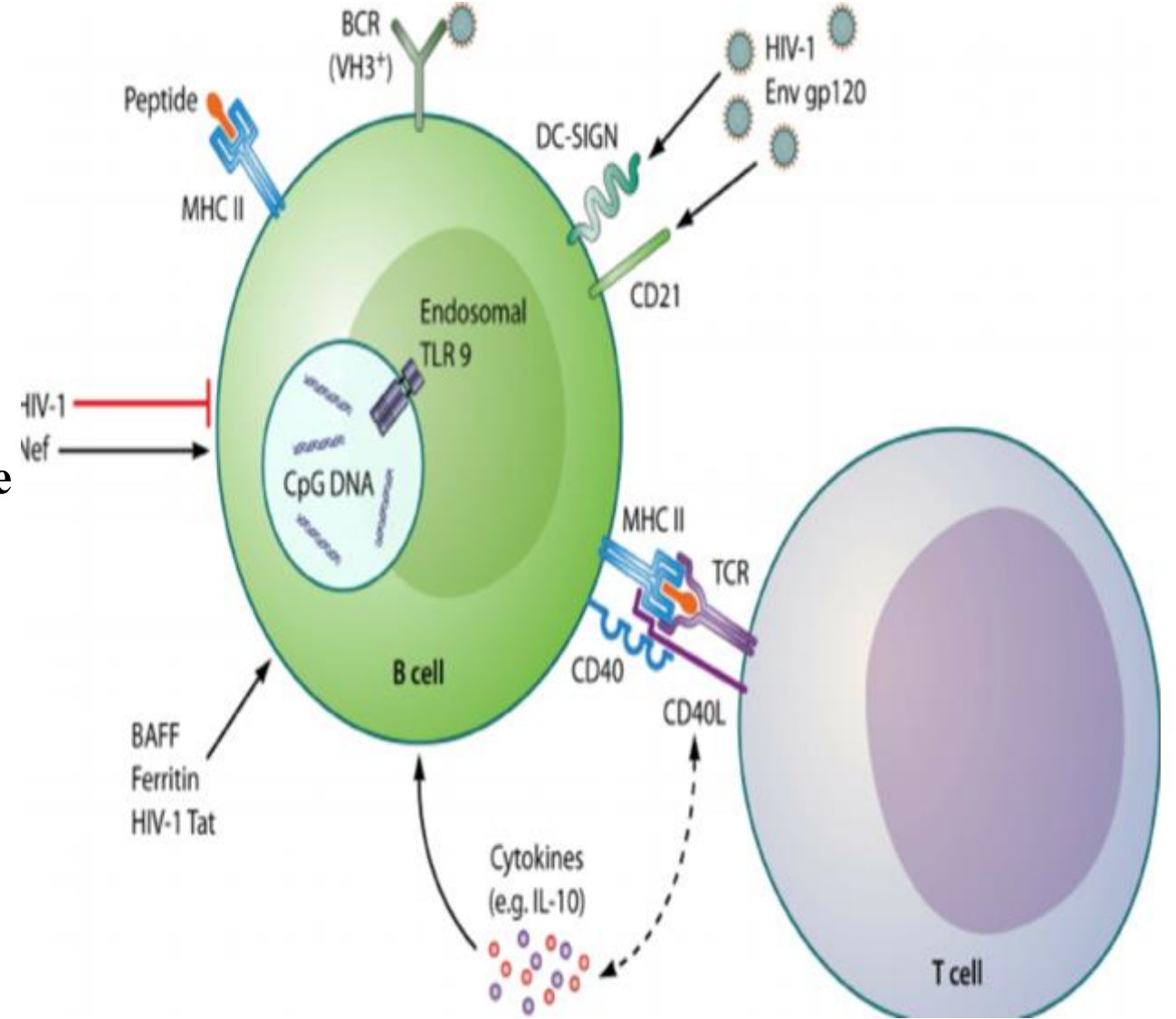
**Figure 1. Persistent immune dysfunction and lymphoma risk in HIV**

Increased expression of inhibitory immune checkpoint receptors, partial improvement with antiretroviral therapy, but persistent immune dysfunction and sustained lymphoma risk



# Patogenezi 4

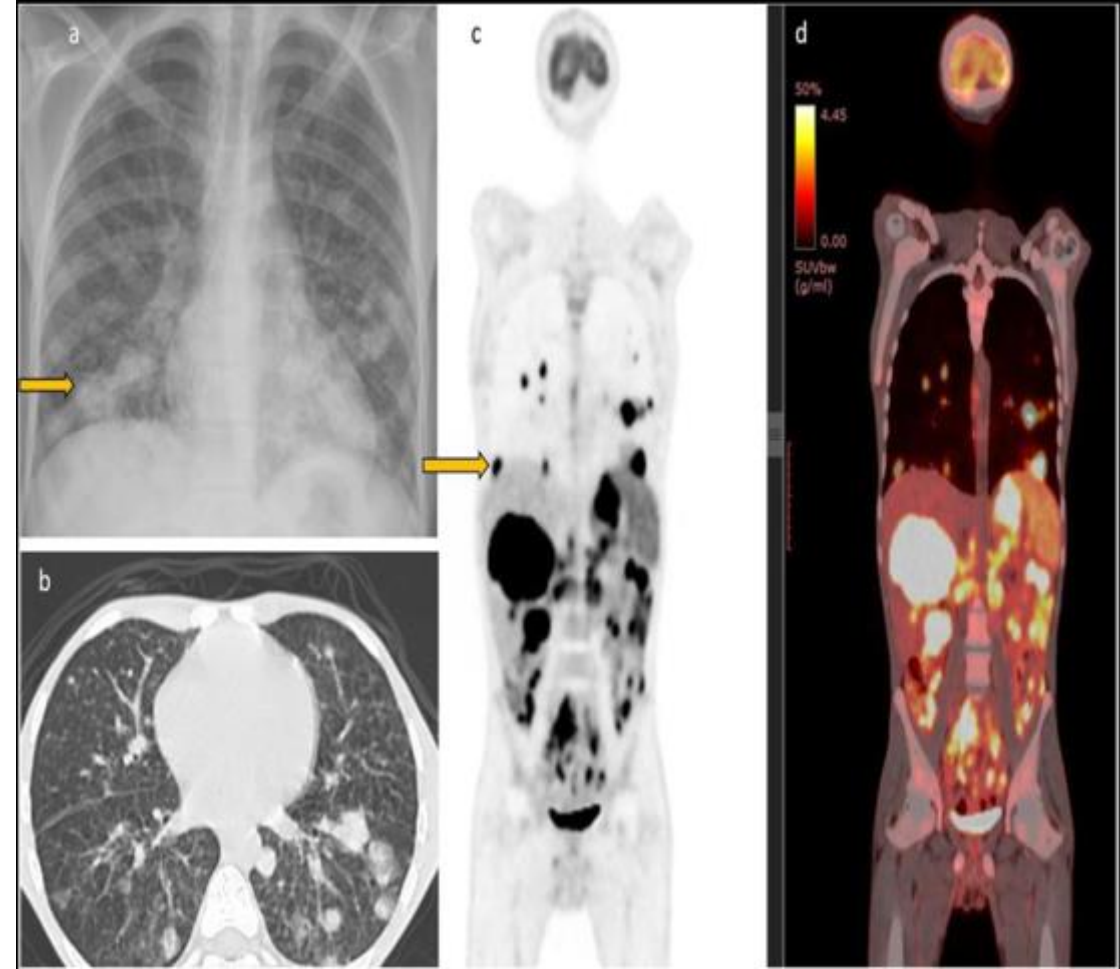
- HIV, enfekte T hücrelerinden tomurcuklanırken **CD40L taşıyabilir** ve B hücrelerini doğrudan aktive edebilir.
- CD40L–CD40 sinyal bozukluğu, CD4+ T hücresi ile B hücresi arasındaki etkileşimi bozar.
- Bu aktivasyon, **AID (activation-induced cytidine deaminase)** ekspresyonunu artırarak **somatik hipermutasyonu** güçlendirebilir.
- HIV'in **gp120 glikoproteini** de B hücreleriyle doğrudan etkileşerek AID ekspresyonunu artırabilir.
- Sonuçta **immünoglobulin sınıf değişimi** ve **somatik hipermutasyon artar**;
- Süre sonu B hücrelerinde genetik instabiliteye ve lenfomageneze katkıda bulunabilir.



# Tanı

- Evrelemede **biyopsi sonucu ile kontrastlı BT** ve özellikle ektranodal hastalığın değerlendirilmesinde **FDG-PET/BT** kullanılır.
- HIV’de **reaktif lenfoid hiperplazi** ve kontrolsüz viral replikasyon, PET/BT’de **yanlış pozitif FDG tutulumu** oluşturabilir.
- Bu nedenle ara dönem ve tedavi sonu PET/BT bulguları dikkatle yorumlanmalı; şüpheli lezyonlarda **biyopsi** düşünülmelidir.
- **MSS lenfomasında MRG** tercih edilen görüntüleme yöntemidir.
- **Toksoplazmoz gibi fırsatçı enfeksiyonlar MSS lenfomasını taklit edebilir**; kesin tanıda biyopsi altın standarttır.
- Tedavi yanıtı, HIV-negatif lenfoma hastalarıyla aynı kriterlere göre değerlendirilir.

Hübel, Kai, et al. "Human immunodeficiency virus-associated Lymphomas: EHA–ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up." *HemaSphere* 8.9 (2024): e150.



**HIV-DLBCL:** PET/BT’de yaygın nodal ve ektranodal tutulum gösteren AIDS ilişkili DLBCL

# Tanı

- **Lenfoma tanısı için tercihen eksizyonel biyopsi yapılır.**
- Tanıda **immünohistokimyal boyamlar** ve gerektiğinde **moleküler yöntemler** kullanılır.
- Tümör dokusundan biyopsi alınamayan durumlarda **sitoloji ve akış sitometrisi** ile tanı desteklenmelidir.

Hübel K, Bower M, Aurer I, et al. Human immunodeficiency virus-associated Lymphomas: EHA-ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Hemasphere*. 2024;8(9):e150. Published 2024 Sep 3. doi:10.1002/hem3.150

# HIV ile ilişkili lenfomalarda tedavi yaklaşımı



## Standart tedavi

Tedavi yaklaşımı genel olarak HIV negatif hastalardaki yaklaşımlara benzer.



## Nüks / refrakter hastalık

Uygun hastalarda kök hücre nakli uygulanabilir.



## ART + antineoplastik tedavi

Birlikte kullanım, tedavi sonuçlarını ve uzun dönem sağkalımı iyileştirmiştir.



## Gelecekteki yaklaşımlar

Viral onkogenleri hedefleyen immünoterapik ve onkolitik tedaviler önem taşımaktadır.

Noy, Ariela. "Optimizing treatment of HIV-associated lymphoma." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 134.17 (2019): 1385-1394.

Carbone, A., Vaccher, E., & Gloghini, A. (2022). Hematologic cancers in individuals infected by HIV. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 139(7), 995-1012

## cART–kemoterapi etkileşimleri ve ortak toksisiteler

### Ortak yan etkiler

HIV ilaçları ile kemoterapi ajanlarının bazı yan etkileri örtüşebilir.

### Başlıca ortak toksisiteler

- Hepatotoksisite
- Nefrotoksisite
- Miyelosüpresyon
- Periferik nöropati

### Metabolik etkileşim

Birçok HIV ilacı ve kemoterapi ajanı sitokrom P450 (CYP) sistemi üzerinden metabolize edilir.

### Klinik sonuç

cART–kemoterapi etkileşimleri, ilaç düzeylerini değiştirerek toksisite artışına veya tedavi etkinliğinde azalmaya yol açabilir.

## HIV ile ilişkili lenfomalarda tedavi planlaması

| Başlık                         | Açıklama                                                                                                                                      |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tedavi amacı</b>            | Amaç, immün düzelmeyi desteklemek ve uzun dönem hastalık kontrolünü sağlamaktır.                                                              |
| <b>İlaç etkileşimleri</b>      | Antineoplastik tedavi, cART ve destek ilaçları arasındaki olası ilaç-ilaç (DDI) etkileşimleri tedavi öncesinde dikkatle değerlendirilmelidir. |
| <b>Tedavi planı</b>            | HIV seronegatif bireylerde olduğu gibi, tedavi hastalığın alt tipine ve evresine bağlı olarak planlanır.                                      |
| <b>Tedavinin modifikasyonu</b> | Tedavi, CD4 T lenfosit sayısı ile belirlenen immün baskılanmanın derecesine göre modifiye edilir.                                             |

# Tedavi

- **CD20 pozitif HIV ile ilişkili lenfomalarda,** kemoterapiye genellikle **rituksimab** eklenir.
- **CHOP**, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizondan oluşur.
- **EPOCH**, CHOP benzeri ajanlara etoposid eklenen ve bazı ilaçların sürekli infüzyonla verildiği bir rejimdir.
- **1500'den fazla hastayı içeren havuzlanmış analizde,** EPOCH temelli tedaviler CHOP'a göre **daha iyi sağkalımla ilişkilendirilmiştir.**
- .

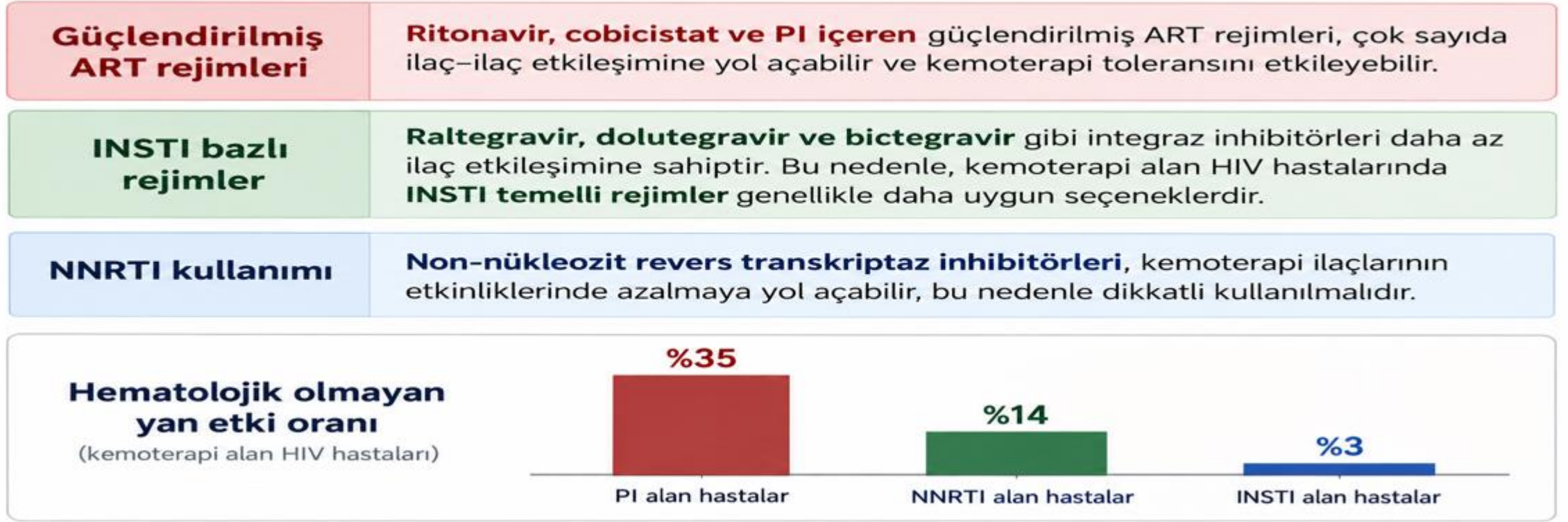


## HIV ile ilişkili Lenfomaların Özellikleri ve Tercih Edilen İlk Basamak Tedaviler

| Lenfoma alt tipi | EBV+   | KSHV+ | EBV latensi paterni | CD4+ T hücre düzeyi | Tercih edilen ilk basamak tedavi          |
|------------------|--------|-------|---------------------|---------------------|-------------------------------------------|
| ABC-DLBCL        | 90%    | -     | II/III              | Düşük               | DA-EPOCH-R                                |
| GCB-DLBCL        | 30%    | -     | -                   | Korunmuş            | DA-EPOCH-R                                |
| BL               | 30-60% | -     | I                   | Korunmuş            | DA-EPOCH-R veya modifiye R-CODOX-M-IVAC   |
| PBL              | 70-80% | -     | 0/I                 | Düşük               | DA-EPOCH                                  |
| PEL              | 80-90% | 100%  | I                   | Düşük               | DA-EPOCH (eşlik eden MCD varsa R eklenir) |
| KSHV-LCL         | -      | 100%  | -                   | Düşük               | DA-EPOCH (eşlik eden MCD varsa R eklenir) |
| PCNSL            | 100%   | -     | II/III              | Çok düşük           | Yüksek doz MTX ± R                        |
| HL               | 100%   | -     | II                  | Korunmuş            | A-AVD veya ABVD                           |

### Kısaltmalar:

|              |                                                                                                              |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A-AVD        | : brentuksimab vedotin, doksorubisin, vinblastin, dakarbazin                                                 |
| ABVD         | : doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin                                                            |
| CODOX-M-IVAC | : siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin, metotreksat; ardından ifosfamid, etoposid ve yüksek doz sitarabin |
| DA-EPOCH     | : doz ayarlı etoposid, vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid ve prednizon                                  |
| HD-MTX       | : yüksek doz metotreksat                                                                                     |
| MCD          | : multisentrik Castleman hastalığı                                                                           |
| R            | : rituksimab                                                                                                 |



Dolcetti, Riccardo et al. “Lymphoproliferations in People Living with HIV: Oncogenic Pathways, Diagnostic Challenges, and New Therapeutic Opportunities.” *Cancers* vol. 17,13 2088. 22 Jun. 2025, doi:10.3390/cancers17132088

Torres HA, Mulanovich V. Management of HIV infection in patients with cancer receiving chemotherapy. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):106-114. doi:10.1093/cid/ciu174

| İlaç / Grup                                                 | Etkileşim Mekanizması                                                                | Artış Gösteren Toksisiteler                                                  |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Proteaz inhibitörleri (PI)</b><br>(ritonavir/cobicistat) | CYP3A4'ü inhibe ederek bazı kemoterapötiklerin düzeyini artırır.                     | Kemoterapiye bağlı hematolojik ve non-hematolojik toksisite riski artabilir. |
| <b>Vinkristin / Vinblastin</b>                              | CYP3A4 ve P-glikoprotein üzerinden metabolize edilir. PI'lar bu yolları inhibe eder. | Periferik ve otonom nöropati, paralitik ileus, mielosüpresyon.               |
| <b>Etoposid</b>                                             | CYP3A4 ile metabolize edilir. PI'lar düzeyini artırır.                               | Miyelosüpresyon, mukozit, hepatotoksisite.                                   |
| <b>Doksorubisin içeren rejimler</b>                         | Kısmen CYP3A4 üzerinden metabolize edilir. PI'lar düzeyini artırabilir.              | Nötropeni/anemi, bulantı, mukozit, hepatik ve kardiyak toksisite.            |

Bressan, Silvia et al. "Chemotherapy-Induced Hepatotoxicity in HIV Patients." *Cells* vol. 10,11 2871. 25 Oct. 2021, doi:10.3390/cells10112871

Navarro, Jose-Tomas et al. "Hodgkin Lymphoma in People Living with HIV." *Cancers* vol. 13,17 4366. 29 Aug. 2021, doi:10.3390/cancers13174366

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CYP indüksiyonu</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• NNRTI'lar, PI'lardan farklı olarak bazı <b>CYP enzimlerini indükleyebilir.</b></li> <li>• Bu durum bazı kemoterapi ilaçlarının <b>daha hızlı metabolize olmasına</b> ve <b>kan düzeyi ile etkinliğinin azalmasına</b> neden olabilir.</li> </ul> |
| <b>Efavirenz</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Uzun yarı ömrü</b> ve <b>ilaç etkileşimleri</b> nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.</li> </ul>                                                                                                                                                |
| <b>Nevirapin</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CYP enzimlerini indükleyerek <b>ilaç etkileşimi riskini artırabilir.</b></li> </ul>                                                                                                                                                              |
| <b>Etravirin</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daha yeni bir NNRTI'dır; immünosupresanlarla etkileşimi konusunda <b>deneyim sınırlıdır.</b></li> </ul>                                                                                                                                          |
| <b>Rilpivirin</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CYP3A ile metabolize edilir ancak <b>CYP sistemini indüklemez.</b></li> </ul>                                                                                                                                                                    |

# HIV ile ilgili NHL için Güncel Tedavi Stratejileri

- **cART ile rituksimab içeren immünokemoterapi**, HIV ilişkili DLBCL’de güvenli ve etkili olduğu gözlenmiş.
- **Vorinostat (*histone deacetylase inhibitor*) eklenmesi**, DA-R-EPOCH tedavisinin etkinliğini anlamlı olarak artırmadı.
- **MYC pozitifliği**, HIV ilişkili DLBCL’de daha kötü prognozla ilişkili bulundu.

- Dolcetti, Riccardo et al. “Lymphoproliferations in People Living with HIV: Oncogenic Pathways, Diagnostic Challenges, and New Therapeutic Opportunities.” *Cancers* vol. 17,13 2088. 22 Jun. 2025, doi:10.3390/cancers17132088

# HIV ile İlgili Hodgkin Lenfoma için Güncel Tedavi Stratejileri

- **ABVD** (doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin), cART alan hastalarda etkili ve güvenlidir; **CR** (tam yanıt) **%74, 5 yıllık OS** (genel sağkalım) **%81** bildirilmiştir.
- **BEACOPP** (Bleomisin + Etoposid + Doksorubisin (Adriamisin) + Siklofosfamid + Vinkristin (Oncovin) + Prokarbazin + Prednizon/Prednizolon) daha yüksek CR oranı sağlayabilir (**%86**), ancak **toksisitesi daha fazladır**.
- BEACOPP'da **kemik iliği baskılanması, febril nütropeni ve organ toksisiteleri** ön plandadır
- BEACOPP ile sık doz azaltımı/tedavi gecikmesi görülür ve tedavi komplikasyonlarına bağlı ölüm oranı yaklaşık **%6**'dır.

# İmmunoterapiler

- HIV ile ilişkili lenfomalarda en çok çalışılan PD-1 inhibitörleri **nivolumab** ve **pembrolizumab**dır
- **Anti-PD-(L)1 tedavileri**, HIV ile yaşayan kişilerde güvenli ve etkili olabilir.
- **Nüks/refrakter Hodgkin lenfomada** anti-PD-1 tedavileri önemli yarar sağlar.
- HIV'de artmış **PD-1 ekspresyonu**, tedavi yanıtını destekleyebilir.
- **EBV/KSHV ilişkili lenfomalar**, viral antijenler nedeniyle anti-PD-(L)1 tedavisine daha duyarlı olabilir.
- Bu ajanların **HIV rezervuarı üzerindeki etkileri** de araştırılmaktadır

## Hedefe yönelik tedaviler

- HIV/EBV/KSHV ilişkili onkojenik yolları baskılayabilir.
- **Ibrutinib**: BCR ve **NF-κB** sinyalini inhibe eder; **ABC-DLBCL** için araştırılmaktadır.
- **CDK4/6 inhibitörleri (palbosiklib, ribosiklib, abemasiklib)**: KSHV v-siklin etkisini hedefleyebilir.
- **PI3K/AKT/mTOR inhibitörleri (idelalisib, duvelisib,/capiwasertib/sirolimus/everolimus)**: proliferasyon ve sağkalım sinyallerini baskılar.
- **Lenalidomid/pomalidomid**: **NF-κB**'yi baskılar, **T/NK hücre yanıtını artırır**.
- Bu ajanlar **PEL**'de doğrudan antitümör etki de gösterebilir.

# Profilaksi

|                                    |                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Enfeksiyon riski                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Lenfoma tedavisi sırasında ve sonrasında, <b>artan enfeksiyon riski</b> ve <b>T hücre azalması</b> nedeniyle <b>fırsatçı enfeksiyonlara karşı profilaksi</b> önemlidir.</li></ul>     |
| İmmünosüpresif tedavide profilaksi | <ul style="list-style-type: none"><li>• İmmünosüpresif tedavide, <b>CD4+ sayısından bağımsız olarak PjP</b> ve <b>toksoplazma</b> için <b>kotrimoksazol</b> profilaksisi önerilir.</li></ul>                                  |
| CD4 <200 hücre/μL                  | <ul style="list-style-type: none"><li>• CD4 &lt;200 hücre/μL: <b>PjP profilaksisi</b> önerilir; HSV/VZV öyküsü varsa <b>asiklovir</b> veya <b>valasiklovir</b> eklenir.</li></ul>                                             |
| Antifungal profilaksi              | <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Rutin antifungal profilaksi önerilmez</b>; ancak <b>CD4 &lt;100 hücre/μL</b>, uzun süreli nötropeni veya yüksek doz MTX/Ara-C alanlarda <b>flukonazol</b> düşünülebilir.</li></ul> |

*EACS Guidelines 2025*

*Hübel, Kai, et al. "Human immunodeficiency virus-associated Lymphomas: EHA–ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up." HemaSphere 8.9 (2024): e150.*

# Profilaksi

## Ek profilaksi ve ko-enfeksiyon yönetimi

|                                             |                                                                                                        |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CD4 &lt;100 hücre/<math>\mu</math>L</b>  | CMV açısından izlem önerilir.                                                                          |
| <b>&gt;7 gün nötropeni ve mukozit riski</b> | Yoğun kemoterapi alan hastalarda florokinolon profilaksisi önerilir.                                   |
| <b>HCV ko-enfeksiyonu</b>                   | DAA tedavisi, ilaç etkileşimleri gözetilerek immünokemoterapi sırasında veya sonrasında uygulanabilir. |
| <b>HBV reaktivasyonu</b>                    | HBV reaktivasyonunu önlemek için tenofovir veya entekavir kullanılmalıdır.                             |

Hübel, Kai, et al. "Human immunodeficiency virus-associated Lymphomas: EHA–ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up." *HemaSphere* 8.9 (2024): e150.

# Profilaksi

|                        |                                                                                                                                                     |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NTM riski              | <ul style="list-style-type: none"><li>• CD4 &lt;50 hücre/<math>\mu</math>L'de, tüberküloz dışı mikobakteri (NTM) enfeksiyonu riski artar.</li></ul> |
| En önemli etken        | <ul style="list-style-type: none"><li>• NTM içinde en önemli etkenlerden biri <b>Mycobacterium avium complex (MAC)</b>'tir.</li></ul>               |
| Profilaksi gerekliliği | <ul style="list-style-type: none"><li>• Etkili ART ile viral baskılanma sağlanıyorsa <b>rutin profilaksi önerilmez</b>.</li></ul>                   |
| Viremi varlığında      | <ul style="list-style-type: none"><li>• Viremi devam ediyorsa <b>profilaksi düşünülebilir</b>.</li></ul>                                            |
| Profilaksi öncesi      | <ul style="list-style-type: none"><li>• Profilaksi öncesinde <b>aktif/yaygın MAC enfeksiyonu dışlanmalıdır</b>.</li></ul>                           |
| Profilaksi ajanları    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Profilakside <b>azitromisin, klaritromisin veya rifabutin</b> kullanılabilir.</li></ul>                     |

# Sonuç

- Tedavi sonrası izlem yalnızca **lenfoma nüksünün değerlendirilmesiyle sınırlı değildir.**
- HIV ile yaşayan lenfoma hastalarında **immün disfonksiyon devam edebilir.**
- **EBV, HHV-8, HPV, HBV/HCV gibi onkojenik enfeksiyonlar** sekonder malignite riskine katkıda bulunabilir.
- Önceki **kemoterapi, radyoterapi ve diğer antineoplastik tedavilerin geç etkileri** de dikkate alınmalıdır.
- Bu nedenle hastalar uzun dönemde hem **lenfoma nüksü** hem de **yeni gelişebilecek maligniteler** açısından düzenli olarak izlenmelidir.

# TEŞEKKÜR EDERİM ...

