

## HIV/AIDS ve Kanser

Doç. Dr. Alev TÜRKER

Akkiz immünyetmezlik sendromu (AIDS), ilerleyici hücresel tipte immünyetmezlik, fırsatçı enfeksiyonlar, Kaposi sarkomu (KS) ve yüksek dereceli Hodgkin dışı lenfomalar (HDL) gibi bazı malignansilerin gelişimi ile karakterlidir. Normal toplum bireyleri arasında nadir görülen bir tümör olan KS ve HDL'ler, özellikle periferik tipte agresif B hücreli lenfomalar da AIDS tanımlayıcı hastalıklar grubundadır. Ayrıca immünyetmezliği olan, primer santral sinir sistemi (SSS) lenfoması tanısı alan genç olgularda da hastalık AIDS tanımı açısından bir kriter olarak kabul edilmektedir.

AIDS olgularında gelişen kanser türleri ve klinik seyirleri ile bazı akkiz veya konjenital immünyetmezlik tablolarında görülen kanserler arasındaki benzerlik malignansi gelişiminde immünyetmezlik halinin katkısı düşündürmektedir. AIDS ile ilişkili malign hastalıklar, normal toplum bireylerinde gelişen malign hastalıklar ile karşılaştırıldığında farklı insidans, klinik bulgu, tedaviye yanıt ve prognostik özellikleri ile dikkat çekmektedirler. "Human Immunodeficiency Virus (HIV)" enfeksiyonu olan olguların yaklaşık %40'ında malign bir hastalığın gelişeceği, olguların yaşam sürelerinin uzaması ile bu oranın daha da artabileceği bilinmektedir.

İmmünyetmezlik tablosuna bağlı olarak ortaya çıkan malignansiler, normal toplum bireylerinde en sık görülen meme, akciğer veya kolon kanserleri gibi tümörlerden farklıdır. Nadir bir tümör olarak tanımlanan Kaposi sarkomu, AIDS'de en sık görülen malign tümördür. Kaposi sarkomu dışında HDL, özellikle SSS'ye sınırlı poliklonal lenfoid proliferasyonlar, Hodgkin hastalığı (HH), anogenital bölgenin malign hastalıkları, örneğin vulva ve serviks kanserleri, cilde ait yassı epitel kanserleri de bu hasta grubunda artan sıklıkta tanımlanmaktadır. Bu özel dağılım içinde viral etkenlerle indüklenen kanserlerin varlığı dikkat çekmektedir.

### KAPOSI SARKOMU (KS)

KS, ilk kez 1872 yılında Moritz Kaposi tarafından tarif edilmiştir. Normal toplum bireyleri arasında nadir görülmekle birlikte Afrika'da endemiktir. Klasik olarak Doğu

Avrupa ve Akdeniz bölgesinde ileri yaşta erkeklerde rastlanan bir hastalıktır. Bu şekilde hastalık genellikle ciltte sınırlıdır, alt ekstremitelerde yerleşir ve semptomatik olmadığı sürece tedavi gerektirmez.

Allograft transplantlarında görülme sıklığının yüksek olması, immünsüpresyona yol açan etkenlerin ortadan kalkması ile hastalığın bazı durumlarda gerilemesi, immünsüpresyon ile KS gelişimi arasındaki yakın ilişkiyi vurgulamaktadır. Endemik tipe KS'nin (Afrika tipi) ise immünsüpresyon ile ilişkisi olmadığı bildirilmektedir.

KS'nin, HIV enfeksiyonunun bir sonucu olduğu ve AIDS'de en sık görülen malign hastalık olduğu bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, tüm AIDS olgularının %13'ünde KS indeks hastalık olarak görülmektedir.

### **Epidemiyoloji**

HIV enfeksiyonu KS gelişme riskini 40000 kat artırır. KS'nin gelişme riski, homoseksüellik, erkek cinsiyet, sitomegalovirüs hastalığı, cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklar, inhalasyon yolu ile nitratların kullanılması gibi faktörlerin varlığında artar. Özellikle homoseksüel erkeklerde KS gelişme olasılığının 73000 kat arttığı, diğer risk gruplarında da bu oranın 10000 civarında olduğu bildirilmektedir. Ayrıca KS tanısı alan olgularda HDL gelişme olasılığı da artmaktadır.

### **Patogenez**

KS'nin patogenezini ve hücre kökeni hakkında bugün için kesinleşmiş bir bilgi yoktur. Hastalığın patogenezinde enfeksiyöz ajanlar, sitokin ekspresyon veya yanıtında değişiklik, HIV gen ürünlerinin KS hücrelerinin çoğalmasını modüle edici etkileri üzerinde durulmaktadır.

KS gelişimi için HIV enfeksiyonunun gerekmediği ve HIV genomunun KS dokusunda mevcut olmadığı gösterilmiştir. Doğrudan transforme edici etkisi olmamakla birlikte, HIV enfeksiyonunun tümöral gelişimde dolaylı etkileri olabileceği bildirilmektedir. Transgenik hayvanlarda yapılan çalışmalarda HIV-*tat* geninin KS benzeri cilt lezyonlarına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca *tat* gen ürünü, HIV ile enfekte CD4+lenfosit, monositler ve özellikle KS kökenli iğsi hücrelere bağlanarak sitokin salgılamalarına ve çoğalmalarına yol açmaktadır. HIV enfeksiyonuna bağlı olarak CD4+lenfositlerde sayısal azalma da tümör gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Birçok büyüme faktörü ve reseptörünün regülasyonunun veya otokrin mekanizmaların bozulmasının hastalığın gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar, interlökin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF) ve IL-6 gibi sitokinlerin KS hücrelerinin çoğalmasını desteklediğini göstermiştir. Bu faktörler ve başkaları KS hücreleri tarafından da salgılanmakta ve otokrin-parakrin etki göstererek hastalık gelişimine katkıda bulunmaktadır.

KS olasılıkla mezankimal progenitörlerden ve lenfatik veya vasküler endotelial belirleyici taşıyan hücrelerden gelişmektedir. Tümör hücrelerine benzer iğsi hücreler,

KS tanısı alan veya gelişmesi açısından yüksek riskli grupta olan olguların periferik kanlarında yüksek oranlarda saptanmaktadır. Bu bulgu hastalığın multifokal oluşunu açıklayabilir. Hücreler monosit-makrofaj yüzey işaretleri ile birlikte endotel işaretlerini de taşırlar.

İmmünsüpresyon tümörün gelişimine katkıda bulunurken HIV enfeksiyonu olan olguların ancak 1/3'ünde KS geliştiği görülmektedir. HIV enfeksiyonu olmayan homoseksüellerde, başka bir nedenle immünsüpresyonu olanlarda veya immünsüpresyon tablosundan bağımsız olarak klasik tipte KS gelişen olguların varlığı hastalık patogenezinde farklı bazı mekanizmaların söz konusu olabileceğini düşündürmektedir.

KS olgularının dokularında saptanan bir tür herpes virüs hastalık patogenezinde rol oynayabilir. Bu virüse ait DNA, AIDS ile ilişkili KS olgularının tümör dokularında belirlenmekte ve KS ile ilişkili herpes virüs (KSHV) olarak adlandırılmaktadır. KSHV, AIDS ile ilişkili KS olgularında tümör dokusunda ve periferik kan lenfositlerinde, HIV ile infekte hemofilik hastaların lenfositlerinde ve KS tanısı almamış olgularda da saptanabilmektedir. Viral sekanslar, KS olgularının hemen bütün risk gruplarında ve AIDS ile ilişkili olan veya olmayan serozal yüzeylerden gelişen lenfomalarda da saptanmaktadır. Seroepidemiyolojik çalışmalar ile KSHV ve KS gelişimi arasında ilişki araştırılmaktadır.

### **Klinik bulgular**

AIDS olgularında, KS ile ilgili bulgular sıklıkla ciltte ve ağız boşluğunda, daha az oranda ise visseral veya nodal hastalık şeklinde olabilir. Az sayıda lezyonun yanı sıra yaygın hastalık da söz konusu olabilir. Hastalık üst vücut yarısında, baş ve boyun bölgesine yerleşme eğilimi gösterirler. Yüzde özellikle periorbital bölge, burun ucu, damak, gingiva ve kulak sayvanında yerleşir. Tümörler genellikle ağrısız, ciltten hafif kabarık veya nodüller yapıda, pembe, eflatun, koyu mor renkli, kahverengi ve kaşıntısızdır. Lezyonlar 0.5-2 cm boyutlarda olup zamanla büyüyüp birleşebilir ve plak halini alabilirler. Tümöral plaklar genellikle ödem ile birlikte. Ekstremitelerde ödem görülme şansı daha yüksekse de periorbital ve genital bölgede ortaya çıkan ödem hem kozmetik hem de fonksiyonel açıdan sorun yaratabilir. Ciddi ödem ve ülserasyon seröz sızıntılara, sıvı-protein kaybına ve sekonder enfeksiyonlara neden olabilir.

Olguların yaklaşık %30 kadarında hastalık ağızda, özellikle sert ve yumuşak damakta, diş eti, dil, tonsil, farinks ve trakeada, bazı durumlarda ekzofitik, ülser, kanamalı, konuşma ve yutmaya engel tümörler halinde olabilir.

Hastalığın visseral tutulumu, özellikle gastrointestinal sistemde tümör gelişimi, hastalığın ileri evrelerinde sıklıkla rastlanan bir durumdur ve olguların %40 kadarında görülür. Çoğunlukla asemptomatik olan hastalık, kanama, obstrüksiyon ve ağrıya neden olabilir. Buna karşın akciğer parankim, bronşial tutulum veya plevral hastalık çoğu zaman semptomlara neden olur. Klinik olarak hastalarda öksürük, hemoptizi veya nefes darlığı olabilir. Radyolojik olarak nodüller, interstisyel infiltrasyon, plevral ef-

füzyon saptanabilir. KS'de lenf bezi tutulumu da sık görülür. Histolojik olarak lenf bezinin kısmen veya tamamen tutulduğu izlenebilir. Kemik iliği ve beyinde parankimal tutulum nadirdir. KS, diğer organları da tutabilen bir hastalık olmakla birlikte antemortem tanı nadiren konabilir.

HIV enfeksiyonu olan olgularda KS'nin doğal seyrini değerlendirmek zordur. Hastalık başlangıçta yavaş seyirli izlenimi verse de zaman içinde progresyon kaçınılmazdır. Hastalığın anatomik dağılımı, ilerleme hızı, sekonder etkileri değişkenlik gösterir. Bazı hastalarda lezyonlar küçük, belli belirsiz ve yavaş ilerleyici özellikte olabilir. Ancak bazılarında hem kozmetik hem de fonksiyonel olarak ağır sorunlara neden olabilir. Akut enfeksiyon dönemlerinde hastalık seyrinin hızlanması, inflamatuvar sitokinler ve HIV aktivasyonuna bağlanmaktadır. Nadiren hastalıkta spontan gerileme görülebileceği bildirilmektedir.

Fırsatçı enfeksiyonların etkin tedavisine bağlı olarak yaşam sürelerinin uzaması, KS'ye bağlı veya ilişkili ölüm insidansını arttırmaktadır. KS, ileri düzeyde pulmoner parankimal tutulum dışında ölüme yol açma olasılığı düşük bir hastalıktır. Bu gibi olgularda solunum yetersizliği tablosu ortaya çıkmaktadır. Ölüm nadir olmakla birlikte kontrol altına alınması güç bazı yakınlıklar ortaya çıkabilir. Cilt lezyonlarının ağrılı olması, hareket kısıtlılığı yaratması, lenfatik obstrüksiyona bağlı olarak lenfödemini ortaya çıkması, lezyonların sosyal yaşamı etkilemesi gibi durumların yanısıra pulmoner hastalığa bağlı olarak nefes darlığı, bronkospazm ve öksürük de tabloya eklenebilir.

### Evrelendirme

KS'nin evrelendirilmesi amacıyla farklı bazı sınıflamalar kullanılmaktadır. Bir evrelendirme sisteminde tümör yükü ile ilişkili olarak değerlendirme yapılmaktadır. Bu sistem konstitüsyonel semptomların olup olmaması gibi bilgileri de içermektedir (Tablo 1). Hastalar bu şekilde evrelendirildiklerinde evre I-III olan ve B grubu semptomu olmayan olguların yaşam avantajları olduğu görülmektedir.

**Tablo 1. Kaposi Sarkomunun Evrelendirilmesi**

Evre	
I	Sınırlı cilt tutulumu (< 10 lezyon veya bir anatomik bölgede hastalık),
II	Yaygın cilt tutulumu (> 10 lezyon veya birden fazla anatomik bölge),
III	Visseral hastalık (Gastrointestinal, lenf bezi),
IV	Cilt ve visseral hastalık,
A	Sistemik semptom ve bulgu yok,
B	İnfeksiyon olmaksızın > 2 haftadır süren 37.8°C'ın üstünde ateş veya vücut ağırlığının %10'dan fazlasının kaybı.

Hastalığın prognozu açısından en önemli belirleyicilerden biri CD4+lenfosit sayıdır. CD4+lenfosit sayımı 100/ml'nin altında olan olguların bir yıllık yaşam şansı düşüktür. Ayrıca hastalığın mukozal yüzeylerden başlamış olması, alt ekstremitelerde dırışında cilt tutulumu veya lenf bezi hastalığı da kötü prognostik kriter olarak değerlendirilir.

Bir başka sınıflama AIDS Klinik Çalışmalar Grubu (ACTG) tarafından önerilmiştir; tümör yükü (T), immün sistem (I) ve semptomları (S) birlikte değerlendirilmektedir. Bu sınıflama altta yatan immünsüpresyonun yaşam süresi ve prognoza olan katkısını belirlemektedir (Tablo 2).

### Tedavi

AIDS ile ilişkili KS olgularında tedavi planı, hastanın immünolojik ve hematolojik durumu gözönüne alınarak yapılmalıdır. Kemoterapinin yaşam süresine katkısı olmaması nedeniyle asemptomatik hastalıkta yaşam süresini uzatmak hedeflenerek kemoterapi verilmemelidir. KS'de kemoterapi etkin tedavi yöntemlerinin belirlenmesi, semptomların palyasyonu ve kozmetik amaçla uygulanabilir. Hayatı tehdit eden organ tutulumu veya semptomatik hastalık söz konusu olduğunda kısa sürede etkili olabilecek bir tedavi yöntemi uygulanmalıdır.

Cilde sınırlı hastalığı olan olgularda lokal tedavi yöntemleri oldukça etkilidir. Bu amaçla vinblastin, sodyum tetradodesil sülfat ve sıvı azot topikal olarak kullanılmaktadır. Lazer tedavisi pahalı bir yöntem olmakla beraber bir alternatif olabilir. Radyoterapiye bağlı morbiditenin yüksek olduğu bölgeleri, örneğin; ağız tutan veya yaygın sistemik hastalık durumlarında, gastrointestinal tutulumu olan olgularda, intralezyoner tedavi yarar sağlayabilir. İntralezyoner tedavi için interferon- $\alpha$  (IFN), platelet faktör-4 ve  $\beta$ -human koryonik gonadotropin ve topikal retinoid gibi ajanlar kullanılmaktadır.

**Tablo 2.** ACTG Evrelendirmesi

	<b>İyi Risk (Tümü)</b>	<b>Kötü Risk (Herhangi biri)</b>
<b>Tümör (T)</b>	Cilt, lenfbezi veya ağız	Tümöre bağlı ödem, ülserasyon, Gastrointestinal KS Ağızda KS Diğer organlarda KS
<b>İmmün sistem (I)</b>	CD4+lenfosit > 200/ $\mu$ ml	CD4+lenfosit < 200/ $\mu$ ml
<b>Semptomlar (S)</b>	Fırsatçı infeksiyon öyküsü (-) B semptomları (-) Performans status > 70	(+) B semptomları (+) Performans status < 70 HIV ile ilişkili diğer hastalıklar

KS'nin lokal kontrolü açısından önerilen bir yöntem de radyoterapidir. Genellikle hastalığın yaygın olması ve hızlı ilerleme özellikleri nedeniyle, radyoterapi hastalık kontrolü açısından yeterli olmayabilir. Radyoterapi genellikle semptomatik veya kozmetik sorun yaratan hastalık durumlarında kullanılır, yanıt birkaç hafta veya ay içinde ortaya çıkar. Kozmetik açıdan yarar görme olasılığı daha düşük olmakla birlikte özellikle ağrı palyasyonu sağlanabilir. Radyoterapiye bağlı yan etkiler ve radyasyon bölgesinde hastalığın tekrarlama olasılığı sıktır.

Özellikle hücrel immünitesi çok etkilenmemiş olgularda IFN ile klinik yanıt sağlanması sözkonusu olabilir. Fırsatçı infeksiyonlar ve B semptomlarının varlığı yanıt olasılığını azaltır. IFN'nin kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanımı yanıt oranlarını değiştirmezken yan etkilerin artmasına neden olabilir. Buna karşın IFN'nin antiretroviral ajanlarla birlikte uygulanmasıyla yanıt oranlarının artabileceği bildirilmektedir.

Yaygın cilt veya visseral hastalık durumunda tedavi seçeneği kemoterapidir. Tek ajan kullanımı ile kemoterapi uygulamaları, yan etkilerin az görülmesi ve oldukça iyi yanıt tarif edilmesi nedeniyle tercih edilmektedir. Vinblastin haftalık uygulamalar ile klasik olgularda %90, AIDS ile ilişkili KS'de ise %30 oranında yanıt sağlar. Dönüşümlü tedaviler, örneğin haftalık vinkristin/vinblastin, hem etkinliği arttırmak hem de her iki ajan ile ortaya çıkabilecek yan etkilerin azaltılabilmesi açısından kullanımı önerilen bir rejimdir. AIDS ile ilişkili KS'de kullanılan bazı kemoterapi protokolleri Tablo 3'de verilmiştir.

## HODGKİN DIŞI LENFOMA (HDL)

### Epidemiyoloji

Hodgkin dışı lenfomalar, 1985 yılından bu yana AIDS tanımlayıcı bir hastalık grubu olarak kabul edilmektedir. HDL sıklığının dünyada ve ABD'de son 30 yılda belirgin bir artış gösterdiği bildirilmektedir. AIDS'in Batı toplumlarında salgın bir hastalık olarak tanımlanması ile HDL insidansında izlenen artış arasındaki ilişki de dikkat çekmektedir.

Herhangi bir nedenle immünsüpresyonu olan olgularda normal toplum bireylerine göre HDL gelişme olasılığı 30-50 kat yüksektir. HIV infeksiyonu riski altında olan olgu grubunda da benzer bir durum belirlenmiştir. Uygulanan antiretroviral tedaviler ve antimikrobiyal profilaksi protokolleri ile AIDS olgularının yaşam sürelerinin uzaması, HDL gelişme olasılığını arttırmakta ve ileriki yıllarda daha çok olgunun tanı alınması beklenmektedir.

Tanı anında AIDS olgularının yaklaşık %3'ünde HDL saptanmakta ve HIV ile infekte olan olguların %8'inde HDL gelişmesi beklenmektedir. Yine AIDS hastalarında, hastalık ile ilişkili ölümlerin %12-16'sından HDL'ler sorumludur. HIV ile infekte olgularda orta veya yüksek dereceli HDL'lerin belirlenmesi, AIDS tanısını destekleyici bir veri olarak kabul edilmektedir.

**Tablo 3. AIDS ile İlişkili Kaposi Sarkomunda Tedavi Protokolleri**

Tedavi	Doz	Yanıt (%)
<b>Yavaş ilerleyen veya minimal hastalık</b>		
Antiretroviraller		0.5-1
İnterferon- $\alpha$	5-10x10 <sup>6</sup> U/gün	40-65
Sıvı azot	30-45 sn topikal	100
Radyoterapi	80 cGy tek fraksiyon	
	200 cGy 10 fraksiyon	100
<b>Orta dereceli hastalık</b>		
Vinblastin	2-4 mg/hafta	20-40
Vinkristin/vinblastin	1 mg / 2-4 mg haftalık	
	dozlar halinde	35
Lipozomal doksorubisin	20 mg/m <sup>2</sup> , 3 haftada bir	75
<b>İleri hastalık veya akciğer tutulumu</b>		
Lipozomal doksorubisin	20 mg/m <sup>2</sup> , 3 haftada bir	75
Doksorubisin	10 mg/m <sup>2</sup>	
Vinkristin	1 mg	} → Haftada bir 71
Bleomisin	10 U	
Etoposid	50 mg/gün, 1-14 gün	65

AIDS ile ilişkili HDL her yaşta, bütün risk gruplarında ve coğrafi farklılık gözetmeksizin gelişir. HDL gelişen olguların %80 kadarının homoseksüel veya biseksüel, kalanların ise genellikle intravenöz uyuşturucu bağımlıları olduğu bildirilmektedir. Her iki grupta da erkek olgu sayısı belirgin bir şekilde yüksektir. Ancak KS'den farklı olarak HDL, tüm AIDS risk gruplarında görülür. İleri evre ve ektranodal yerleşimli hastalık, tedaviye yanıtızsızlık, relaps olasılığının yüksek olması ve kısa bir yaşam süresi hastalığın özellikleri arasında sayılabilir.

HIV enfeksiyonunun HDL gelişimindeki özgün ama dolaylı rolü bilinmektedir. Akkiz ve konjenital immünyetmezlik tablolarında görülen HDL'ler ile HIV ile ilişkili HDL'lerin bazı ortak yönleri mevcuttur. İmmünsüpresyonu olan olgularda HDL gelişiminin patogenezi konusunda tartışmalar sürmektedir. Uzun süreli immünsüpresif tedavi altında olan organ nakli olgularında, normal toplum bireylerine göre HDL sıklığı 100 kat artar. HDL sıklığı, yapılan transplantasyonun özellikleri ve uygulanan immünsüpresif tedavinin türü ile ilişkilidir. Örneğin; allojeneik kemik iliği transplant olgularında HDL gelişme sıklığı düşükken, kalp-akciğer allograftlarında oran yüksektir. Özellikle rejeksiyon olasılığı nedeniyle yüksek doz kortikosteroid, antitimosit globu-

lin veya monoklonal antikorlarla tedavi edilen, özellikle iatrojenik T hücre yetersizliğine yol açan durumlarda, B hücreli lenfoproliferatif hastalık gelişme olasılığı artar. Lezyonlar Epstein-Barr virüs (EBV) infeksiyonuna bağlı poliklonal benign B hücre hiperplazilerinden malign monoklonal B hücreli HDL'ye kadar değişkenlik gösterebilir.

AIDS ile ilişkili HDL'ler ve diğer nedenlere bağlı immünsüpresyon durumlarında gelişen HDL'ler arasında agresif klinik seyir, yaygın ekstrasnodal hastalık gibi benzerlikler olmakla birlikte önemli bazı farklılıklar da dikkati çekmektedir. Transplantasyon sonrası gelişen HDL'lerin hemen tümünü EBV infeksiyonuna bağlamak mümkünken AIDS'e bağlı HDL'lerde bu oranın farklı çalışmalara göre %33-66 arasında olduğu bildirilmektedir. Aynı zamanda *c-myc* geninin rearanjmanları ve küçük çentiksiz hücreli-Burkitt tipi HDL, AIDS olgularında gelişen HDL'lerin %20 kadarını oluştururken diğer gruplarda daha düşük oranlarda saptanmaktadır.

KS, CD4+ hücre sayıları nisbeten yüksek AIDS olgularında da gelişebilirken, HDL, genellikle CD4+lenfosit sayısı 100-200/ml sınırlarına kadar düşmüş, HIV hastalığı ilerlemiş olan olgu grubunda ortaya çıkar. Özellikle primer SSS lenfoma tanısı alan hastaların çoğunda CD4+lenfosit sayısının 50/ml'nin altında olduğu bildirilmektedir.

### Patogenez ve Patoloji

HIV, transformasyona yol açan bir retrovirüs olarak bilinmekte ve bu virüsün HDL gelişiminde doğrudan katkısı olabileceği düşünülmektedir. AIDS ile ilişkili HDL'ler gerek HIV gerekse EBV tarafından uyarılan B hücre proliferasyonunun sonucunda ortaya çıkar. Ancak moleküler çalışmalar viral integrasyonun B ve T hücreli HDL'lerde beklenen oranların altında olduğunu göstermektedir.

HIV ile infekte olgularda birçok farklı B hücreli malign hastalık rapor edilmiştir. B hücreli akut ve kronik lenfoid lösemiler, plazmositom, multipl miyelom ve HDL'ler değişen oranlarda bildirilmektedir. HIV ile ilişkili HDL'ler oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Olguların çoğunda HDL yüksek derecelidir. Diffüz büyük hücreli HDL'ler, hem orta hem de yüksek dereceli immünoblastik tipte HDL'ler, olguların yaklaşık %60'ını oluşturur. AIDS tanımlayıcı HDL'ler arasında Burkitt (BL) ve Burkitt dışı küçük çentiksiz hücreli lenfomalar %40 oranında, büyük hücreli lenfoma %30 ve immünoblastik tipte %30 oranında görülür. Normal toplum bireyleri arasında en çok %10 oranında görülen BL ve immünoblastik lenfomaların AIDS olgularında yüksek oranlarda görülmesi dikkat çekicidir.

İmmünsüpresyona yol açan diğer klinik tablolarda ortaya çıkan HDL'lerde olduğu gibi HIV ile ilişkili lenfomalar da %95 oranında B hücre fenotipine sahiptirler. İmmünfenotipik olarak olguların lenfoid hücrelerinde CD19, CD20 ve CD22 ile yüzey immünglobulin ekspresyonu saptanır, buna karşın genellikle T hücre antijenleri ekspresyonu sözkonusu değildir. Nadir olmakla birlikte T hücreli ve hücre kökeni belirle-nemeyen lenfomalar da tanımlanmaktadır.

AIDS ile ilişkili HDL'lerde Southern Blot analizi ile immünglobulin gen reorganizasyonu gösteren monoklonal veya multipl monoklonal B hücre proliferasyonu ile karakterli oligoklonal HDL'ler bildirilmektedir. Yine genotipik olarak poliklonal olup EBV enfeksiyonu belirlenemeyen B hücreli lenfomalar da tarif edilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu histolojik gruplar içinde poliklonal lenfoproliferasyonların, farklı seri sonuçlarına göre, kötü veya iyi seyir gösterebilecekleri bildirilmektedir. HIV ile ilişkili poliklonal HDL'lerin transplantasyona bağlı olarak gelişen poliklonal HDL'lerden farklı olarak EBV enfeksiyonu ile ilişkileri belirgin değildir.

AIDS ile ilişkili HDL'lerde moleküler heterojenite dikkat çekicidir. HDL alt gruplarının ayırımında monoklonal veya poliklonal proliferasyon, EBV integrasyonunun varlığı, *c-myc* ve immünglobulin gen reorganizasyonlarının tipi önem taşımaktadır. Yine sitokinlerin ve tümör baskılayıcı genlerin lenfomajeneze katkıları araştırma konuları arasında sayılabilir.

EBV gibi transformasyona yol açabilen viral etkenler, baskılanmış immünitenin yol açtığı yetersiz veya uygunsuz konakçı yanıtı, malignansi gelişimine katkıda bulunan bir mekanizma olabilir. Normal şartlarda konakçı, bu enfeksiyona karşı EBV'ye özgü sitotoksik T hücreler, humoral mekanizmalar, antikor bağımlı sitotoksik yanıt, doğal öldürücü hücreler ve olasılıkla IFN- $\gamma$  ile yanıt verir. B hücre hiperproliferasyonu, lenfoproliferatif özellikteki sitokinlerin salınımının bozulması (IL-6 ve IL-10), antijen sunan hücrelerin HIV ile enfekte olması ile immünolojik stimülasyonun gelişmesi veya T hücreleri tarafından B hücre proliferasyonunu baskılayıcı fonksiyonlarının kaybı gibi mekanizmalarla açıklanabilir.

HIV ile enfekte olgular EBV enfeksiyonuna duyarlıdır ve olguların dolaşımında çok yüksek oranlarda EBV ile enfekte B hücresi saptanabilir. EBV enfeksiyonu ile immortalize olan B hücreleri, *c-myc* reorganizasyonu kazanırsa monoklonal HDL ortaya çıkar. B hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonunun özellikle primer SSS lenfomasının gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmektedir. HIV ile ilişkili HDL'lerde p53, bcl-6 ve ras mutasyonları da tanımlanmaktadır.

HIV indirekt yolla bazı sitokinlerin ekspresyonlarını artırarak B hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu uyabilirler. HIV ile indüklenen IL-6 ve IL-10, in vitro şartlarda lenfoma hücreleri için hem otokrin hem de parakrin büyüme faktörü olarak etki etmekte ve yüksek serum IL-6 düzeylerinin lenfoma gelişme olasılığında artış ile karakterli olduğu düşünülmektedir.

HIV ile ilişkili BL, batı tipi sporadik BL'ler ile özellikle genetik bulgular açısından benzerlik gösterir ve *c-myc* onkogeni olguların %75 kadarında immünglobulin zincir bölgelerinden birinin içine reorganizasyon olur. Sitogenetik anomali olarak t(8;14), t(8;22) ve t(2;8) görülür. AIDS'e bağlı olarak gelişen BL'de *c-myc* reorganizasyonunun önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.

HIV ile ilişkili lenfomalarda EBV'nin rolü olabileceği, özellikle primer SSS lenfomalarında ve BL'de olguların %40'ında EBV sekans entegrasyonunun varlığı virüsün hastalık patogenezinde katkısı olabileceğini düşündürmektedir. Primer SSS lenfoması, diğerlerinin aksine hemen tüm olgularda monoklonal EBV (+) tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Küçük çentiksiz hücreli lenfomalardan farklı olarak immünoblastik tipte lenfomalarda *c-myc* rearanjmanlarının görülmemesi ve etken olarak daha sıklıkla EBV saptanması önemlidir. Bu olgu grubunda farklı EBV latent proteinlerinin tümör dokusuna klonal integrasyonu sözkonusudur. Primer SSS lenfoma olgularının hemen tümünde ve sistemik lenfomaların %60-70'inde integrasyon belirlenebilir.

AIDS ile ilişkili diffüz büyük hücreli lenfomalarda olguların %40 kadarında anormal *bcl-6* ekspresyonu tarif edilmektedir. İlginç olarak HIV ile ilişkili olmayan diffüz büyük hücreli lenfomalarda da *bcl-6* ile ilgili anormal ekspresyon saptanmaktadır.

B hücreli lenfomalar AIDS ile ilişkili lenfomaların klasik tipini oluşturmakla beraber daha az oranda T hücreli lenfoma da tanımlanmıştır. HIV ile infekte olgularda ortaya çıkan T hücreli lenfomalar AIDS tanımlayan hastalıklar arasında sayılmamaktadır. Bu olgularda HIV-1'in transforme olan T hücrelerine veya tümör ile ilişkili makrofajlara monoklonal integrasyonları gösterilmiştir. Virüs sıklıkla *c-fes* onkogen bölgesinin yakınına integre olmakta ve bu durum virüsün patogeneze olan katkısı lehine bir bulgu olarak değerlendirilmektedir.

Bu verilerin ışığında lenfomagenезin HIV hastalığında birden fazla mekanizma ile ilişkisi tanımlanabilmektedir. EBV ekspresyonunun değişkenliği, sitokin yapımının artışı, klonalite ile ilgili değişik veriler ve HIV integrasyonunun farklılık göstermesi, lenfoma gelişiminde çok aşamalı karsinogenез teorisinin geçerliliğini düşündürmektedir.

### **Klinik Bulgular**

AIDS ile ilişkili lenfoma olgularının %80'i ve primer SSS lenfoması olan olguların da %90'ında B grubu semptomlar, ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı beklenir. Ancak bu semptomları lenfomaya bağlamadan önce fırsatçı infeksiyonun varlığı da değerlendirilmelidir.

AIDS olgularında ektranodal yerleşimli hastalık oranı çoğu seride %90-95 olarak tanımlanır. Olguların %40'ında SSS hastalığı, %30'unda ise kemik iliği tutulumu saptanır. Gastrointestinal sistem ve karaciğer tutulumu da sıktır. Diğer immünohistokimya ile ilişkili tablolarda da tanımlandığı gibi rektum, kalp, perikard ve safra yollarının tutulumu AIDS'e bağlı olarak gelişen lenfomalarda da bildirilmektedir. Büyük hücreli ve immünoblastik lenfomalar daha çok gastrointestinal sistem ve ağız boşluğunu tutarken, küçük çentiksiz hücreli lenfomalar sıklıkla kemik iliği, lenf bezi ve adaleleri tutar.

Olguların %30 kadarında nodal hastalık olmaksızın primer ektranodal hastalık ortaya çıkar. Bu olgularda hastalık sıklıkla kemik iliği, karaciğer ve meninkslerde yerleşir. HIV ile ilişkili HDL olgularının %25'inde primer tutulum yeri SSS'dir. Primer SSS lenfoması normal toplum bireyleri arasında %1-1.5 oranında görülürken HIV ile infekte olgularda sıklık 1000-3900 kat artar. Primer SSS lenfoması ileri derecede immünsüpresyon ve özellikle CD4+lenfosit sayımı düşük (50/ml'nin altında), AIDS tanımlayıcı birçok infeksiyonu olan olgularda ortaya çıkan ağır bir komplikasyondur. Bu grupta histopatoloji immünoblastik veya büyük hücreli gruba uyar ve tümörler büyük oranda EBV ile ilişkilidir. Görülme sıklığı allograft alıcıları ile benzerlik gösterir. Hastalığa ait semptomlar arasında konfüzyon, letarji ve hafıza kaybı sıktır. Hemiparezi, afazi, konvülsiyon, kafa çiftlerinin tutulumu da izlenebilir. Radyolojik olarak lezyonlar tek veya çok sayıda olabilir. Primer SSS lenfoma tanısı alan olguların prognozları kötüdür ve bu olgu grubunda ortalama yaşam süresi 2-3 ay olarak bildirilmektedir.

SSS lenfomasında ayırıcı tanıda toksoplazmozis önem taşır ve radyolojik bulgular benzerlik gösterebilir. Serolojik olarak negatif olgularda toksoplazmozis olma olasılığı düşük olduğu için biyopsi ile tanı önemlidir. Lomber ponksiyon da ayırıcı tanıda yararlı olabilir. Serolojik olarak pozitif olan olgularda 2 hafta süreyle toksoplazmozise yönelik tedavi yapılmalı ve eğer yanıt alınmazsa biyopsi ile tanıya gidilmelidir.

AIDS olgularında plevral, perikardiyak ve peritoneal yüzeylerden gelişen, lenfomatöz effüzyonlar ve bazen de tümöral kitlelerle karakterli farklı bir klinik tablo tanımlanmıştır. Bu grup lenfoma klonal EBV ve KSHV integrasyonu gösterilebilirken *c-myc* rearanjmanları mevcut değildir.

AIDS ile ilişkili HDL'lerde bilinen prognostik faktörlerin yanısıra HIV infeksiyonu ve eşlik eden immünsüpresyon hastalığın seyriyi etkiler. Kötü prognoza işaret eden bulgular arasında CD4+ hücrelerin mutlak sayısının 200/ml'nin altında olması, evre IV hastalık, özellikle kemik iliği tutulumu, performansın düşük olması, HDL tanısından önce AIDS tanısının konmuş olması bildirilmektedir. Bu faktörlerden hiçbirinin olmaması halinde ortalama yaşam süresi 11-12 aya yükselirken olumsuz faktörlerden birinin varlığı yaşam süresinin ortalama değerinin 4 aya kadar düşmesine neden olur. Olumsuz prognostik faktörlerin varlığı hastaların yaşam sürelerini diğer gruplara göre belirgin şekilde kısaltır. Özellikle CD4+lenfosit sayımları 200/ml veya üstünde olan hastaların yaşam süreleri 24 aya kadar yükselmektedir. Tutulan ektranodal bölge sayısı, serum LDH düzeyi, hastalığın evresi, B semptomlarının varlığı, kitle büyüklüğü, primer SSS lenfoması hariç hastalık bölgesi veya histopatolojik alt grup ile prognoz arasında belirgin ilişki saptanamamıştır. Yüksek doz kemoterapi uygulamaları ise hastalarda olumsuz prognoza katkıda bulunan bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.

Histopatolojik olarak tanısı konmuş olan olguların evrelendirilmesi gerekmektedir. Evrelendirme diğer lenfoma olgularında olduğu gibi tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, akciğer grafisi, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi, torako-abdominopelvik to-

mografi tetkiklerinden oluşur. Bilinen evrelendirme tetkikleri dışında SSS tutulumu açısından bilgisayarlı tomografi ve uygun olan koşullarda lomber ponksiyon yapılması önerilmektedir. Özellikle hastalık durumunun değerlendirilmesi amacıyla CD4+ hücre sayımları ve HIV enfeksiyonunun plazma RNA düzeyleri ile değerlendirilmesi önerilir. Yine bu grupta asemptomatik kardiyomiyopati sıklığı yüksek olduğu için MUGA veya ekokardiyografi önerilen tetkikler arasında yer almaktadır. Olguların büyük bir kısmında yaygın hastalık söz konusu olduğundan evrelendirme tetkikleri ile kanıtlanamasa bile sistemik kemoterapi uygulaması çoğu zaman önerilen bir yaklaşımdır.

### Tedavi

AIDS tanısı alan hasta grubunda standart doz çok ajanlı kemoterapi uygulamalarında remisyon oranlarının düşüklüğü, fırsatçı enfeksiyonların sıklığı dikkat çekmiştir. AIDS standart tedavi metodları ile şifa bulma olasılığı olan bir hastalık olmadığı için HDL tanısı alan olgularda ancak yaşam süre ve kalitesini uzatmak gibi bir amaca yönelik tedavi planı yapılmalıdır. HIV enfeksiyonuna bağlı kemik iliği süpresyonu, antiviral ajanların yarattığı kemik iliği toksisitesi, fırsatçı enfeksiyonların varlığı hastaların standart dozda tedaviye toleranslarını azaltır. Yapılan birçok çalışma AIDS ile ilişkili lenfoma olgularında yoğun kemoterapinin remisyon oranlarını ve yaşam sürelerini uzatmadığını, bazı koşullarda yaşam sürelerini kısaltabildiğini göstermiştir. Özellikle kemoterapi şemalarında  $1 \text{ g/m}^2$  ve üstünde dozlarda siklofosamid kullanımı beklenen olumlu etkinin aksine ortalama yaşam süresinin kısaltılmasına yol açmıştır.

Kemoterapi altında gelişebilecek nötropeni ve nötropeniye bağlı komplikasyonların sıklığını azaltmak amacıyla hematopoietik büyüme faktörlerinin kemoterapi protokollerinde kullanılabileceği bildirilmektedir. Ancak doz yoğunluğunun korunması her zaman iyi bir yanıt ile eş anlamlı olmayabileceği ve bu açıdan dikkatli olunması gerektiği bildirilmektedir.

CHOP tipi (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) çok ajanlı kemoterapi şemaları ile elde edilen tam remisyon oranları %32-56 ve ortalama yaşam 4-7 ay arasında tarif edilmektedir.

Daha az tedavi ile daha olumlu sonuç alınabileceği gerçeğinden yola çıkılarak ACTG tarafından düşük doz m-BACOD ile birlikte SSS profilaksisi ile tedavi uygulamalarında 4-6 kür sonunda olguların %50'sinde remisyon elde edilmiş ve ortanca yaşam süresi 18 ay olarak belirlenmiştir. SSS profilaksisi amacıyla intratekal sitozin arabinozid uygulanan olgularda SSS relapsı izlenmemiştir. Bu ve benzeri çalışmalar sonucunda AIDS ile ilişkili HDL'nin tedavi edilebileceği izlenimi edinilmiştir.

Kemoterapi uygulamalarında karşılaşılan zorlukları, yan etkileri ve masrafları azaltmak amacıyla oral uygulanabilen şemalar geliştirilmiştir. Lomustin, etoposid, siklofosamid ve prokarbazinden oluşan bir şemanın HIV ile ilişkili lenfoma olgularında %39 tam remisyon ve 7 aylık ortalama yaşam sağladığı bildirilmiştir.

AIDS ile ilişkili lenfoma kemoterapiye alınan yanıt, prognozu belirleyen unsurlardan biridir. Tam remisyon sağlanan olgularda 6-20 aylık bir yaşam beklentisi sözkonusudur. Olguların bir kısmında şifa sözkonusu olabilir. Bu olgularda SSS profilaksisi konusunda çelişkili veriler vardır. Hastaların önemli bir kısmında tanı anında, bir kısmında ise hastalığın relaps bölgesi olan SSS, tedavi yaklaşımları açısından önem taşımaktadır. Hastalara en çok yarar sağlayacak tedavi biçimi halen tartışmalı olmakla birlikte, birçok araştırmacı, kombine kemoterapi ile antiretroviral ajanlar, meningeal profilaksi ve infeksiyonlara karşı profilaktik yaklaşımların birlikte kullanımlarını önermektedirler. CD4+lenfosit sayımları 200/ml ve üstünde olan, daha önce fırsatçı infeksiyon öyküsü olmayan hastalarda standart dozda kemoterapi verilebilir. AIDS olgularında HDL tedavisinde kullanımı önerilen bazı kemoterapi şemaları Tablo 4'te verilmiştir. İleri düzeylerde HIV hastalığı olan olgularda ise düşük doz kemoterapi, hatta tedavisiz izlem uygulanabilir. CD4+lenfosit sayımı 100-200/ml olan olgularda ise tedavi planı diğer prognostik faktörlere göre çizilmelidir.

Rezistan veya relaps olgularda uygulanacak tedavi konusunda henüz yeterli deneyim mevcut değildir. Bu olgu grubunda mitoguanon (MGBG) antitümör aktivitesi olan ve etkinliği ile dikkat çeken bir ajandır. Bu ajanla refrakter lenfoma olgularında %30 oranında remisyon elde edilmesi dikkat çekicidir.

Risin ile konjüge CD20 antikoru ile uygulanan tedavi yöntemi de çeşitli kemoterapötik şemalar ile birlikte araştırılmaktadır. Diğer yüzey antijenlerine yönelik tedavilerde henüz araştırma düzeyindedir.

**Tablo 4. AIDS ile İlişkili HDL'lerde Kullanılan Kemoterapi Şemaları**

<b>m-BACOD</b>	Bleomisin	4 U/m <sup>2</sup> IV	1. gün
	Siklofosfamid	300 mg/m <sup>2</sup> IV	1. gün
	Dokсорubisin	25 mg/m <sup>2</sup> IV	1. gün
	Vinkristin	1.4 mg/m <sup>2</sup> IV	1. gün
	Deksametazon	3 mg/m <sup>2</sup> PO	1-5. günler
	Metotreksat	200 mg/m <sup>2</sup> IV	15. gün, lökovorin ile
	Ara-C	50 mg IT	1, 8, 15 ve 21. günler
<b>28 GÜNDE BİR 4-6 KÜR ŞEKLİNDE UYGULANIR</b>			
<b>CHOP</b>	Siklofosfamid	750 mg/m <sup>2</sup> IV	1. gün
	Dokсорubisin	50 mg/m <sup>2</sup> IV	1. gün
	Vinkristin	1.4 mg/m <sup>2</sup> IV	1. gün
	Prednizon	100 mg PO	1-5. günler
	Metotreksat	12 mg IT	1, 8, 15 ve 21. günler
<b>21-28 GÜNDE BİR 6 KÜR ŞEKLİNDE UYGULANIR</b>			

Primer SSS lenfoması tanısı alan olgularda en uygun tedavi yöntemi konusunda henüz kesinleşmiş bir bilgi yoktur. Bu olgularda tüm beyin ışınlanması ile %20-50 oranında remisyon elde edilmektedir. Remisyon elde edilmesine karşın bu olgularda ortanca yaşam süresi 2-4 ay kadardır, ölüm genellikle fırsatçı infeksiyonlara bağlıdır. Radyoterapi olguların %75 kadarında yaşam kalitesini olumlu yönde etkiler. Çok veya tek ajanlı kemoterapinin HIV ile infekte olmayan olgularda etkili olduğu bilinmektedir. AIDS ile ilişkili lenfoma olgularında bu tedavi yöntemi ile birlikte radyoterapi de uygulanabilir. HIV infeksiyonu açısından iyi prognostik gruba giren olgularda multimodal tedavi önerilmektedir. Özellikle kan-beyin bariyerini geçen kemoterapötikler (prokarbazin, lomustin gibi) ile uygulanan kombine kemoterapiler az sayıda olguda yaşam süresini uzatabilmektedir.

### HODGKİN HASTALIĞI

HIV infeksiyonu ve Hodgkin hastalığı (HH)'nin gelişimi arasındaki ilişki henüz kesinlik kazanmamıştır. Özellikle de HIV infeksiyonu ve HH görülme yaşlarının aynı olduğu düşünülecek olursa hastalık sıklığında artış olup olmadığı değerlendirilmesi daha da zorlaşır. Bazı çalışmalar HIV ile infekte olgularda HH sıklığının arttığını bildirmektedir. Risk grupları içinde HH en çok intravenöz ilaç kullanan grupta görülür. Tanı alan olgularda kötü prognostik faktörlerin varlığı dikkati çekmektedir. Bu grup hastalarda tanı anında ileri evre hastalık, kemik iliği tutulumu, B semptomlarının varlığı, miks sellüler veya lenfositten yoksun tipte histopatoloji, genç yaş, erkeklerde daha sık olması ve özellikle ektranodal yerleşim dikkat çekicidir. Miks sellüler tipte HH %40-45, lenfositten fakir tip %21-22, evre III hastalık %30-40, evre IV hastalık ise %50, kemik iliği tutulumu %40 oranında ve B semptomları ise olguların %80'inde görülür. Mediasten tutulumu HIV infeksiyonu olan olgu grubunda daha nadirdir.

HIV ile infekte olgularda %80 oranında monoklonal EBV integrasyonu saptanabilir. HIV infeksiyonu olmayan grupta ise bu oran %25 civarındadır.

Standart tedavi yöntemleri ile bu grup hastada remisyon elde etme olasılığı belirgin farklılık göstermemekle birlikte, hastaların yaşam süreleri, HIV infeksiyonu olmayan gruplara göre daha kısadır. Kemoradyoterapi uygulanan olgularda ortanca yaşam süresi 15 ay olarak bildirilmektedir. Ayrıca fırsatçı infeksiyonlar ve kemik iliği baskılanması nedeniyle HIV infeksiyonu olan olguların kemoterapiye olan duyarlılıkları da artmıştır ve etkin ilaç dozlarının uygulanması konusunda zorluklar ortaya çıkabilir. Gerçekten de olguların %50 kadarı HH nedeniyle, diğer %50'si ise fırsatçı infeksiyonlar nedeniyle kaybedilmektedir.

### SERVİKS KANSERİ

Serviks kanseri, HIV ile infekte kadın olgular için AIDS tanımlayıcı bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu grupta serviks kanseri gelişiminde insan papilloma virüsü (HPV) etken olarak bildirilmektedir. HIV ile infekte olguların dışında başka nedenlerle ortaya çıkan immünyetmezlik durumlarında da genital neoplazi olasılığı artmaktadır.

HIV ile infekte kadın olgularda invaziv serviks kanseri ve intraepitelyal servikal neoplazi sıklığı açısından dikkat çekici bir artış tanımlanmıştır. Bu hasta grubunda sitolojik bulgular yüksek dereceli ve multifokal hastalığa işaret ederken tedavi yaklaşımlarına rağmen hastalığın yanıtızlığı veya tekrarlama özellikleri dikkat çekicidir. Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi olan hastalarda da genellikle CD4+ hücre sayımları 200/ml'nin altında ve sıklıkla HIV enfeksiyonu ile ilgili semptomlar tarif edilmektedir. Bu verilerin ışığı altında HIV ile infekte kadınların 6 ayda bir serviks muayenesi ve Pap smear testi ile değerlendirilmeleri önerilmektedir.

İnvaziv olmayan serviks hastalığının tedavisinde kriyoterapi, lazer, konizasyon gibi lokal tedaviler uygulanabilir ancak bu hastalarda özellikle CD4+ lenfosit sayısı 50/ml'nin altında olan olgularda hastalığın tekrarlama olasılığı yüksektir. 5-fluorourasilin topikal kullanımı gerek tedavi gerekse profilaktik yaklaşım olarak denenmektedir.

Serviks kanserinin tedavisi HIV ile infekte olmayan toplum bireylerine uygulanan prensiplere dayanmaktadır. Cerrahi uygulamalar, HIV enfeksiyonunun durumuna göre değerlendirilmemeli, standart hasta grubuna uygulanan kriterler benimsemelidir. Genellikle HIV ile infekte hastalarda serviks kanseri ileri evrelerinde tanı aldığı için radyoterapi ilk tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Pelvik ışınlanmanın da morbidite taşıyan bir tedavi yaklaşımı olduğu dikkate alınmalıdır. Kemoterapi, ileri evre ve tekrarlayan hastalıkta uygulanmaktadır. Hastaların immünyetmezlik tablolarını düzeltmeye yönelik olarak antiretroviral tedavi verilmektedir. HIV ile infekte olgularda malign hastalıkların tedavisi burada da multidisipliner yaklaşımı gerektirir.

### **ANAL KANAL KANSERİ**

Homoseksüel erkeklerde anal bölgenin yassı epitel kanseri sıklığı normal topluma göre 25-50 kat yüksektir. Bu neoplaziler genellikle kondiloma aküminata öyküsü ile ilişkilidir. Bu grupta da HPV etken olarak bildirilmektedir. Hastalık lokal olarak kötü seyretme ve sistemik metastaz yapma özelliği gösterir. Serviks kanseri için önerilen tarama metodlarına karşın bu hastalar için henüz böyle bir belirleme yapılmamıştır.

### **DİĞER NEOPLAZİLER**

Bu malign hastalık grupları dışında cilt, akciğer, baş-boyun kanserleri, gastrointestinal sistemin adenokanserleri bildirilmektedir. Bu olguların tümünde dikkat çeken özellik lokal olarak agresif seyreden hastalıktır. Testisin germ hücreli tümörlerinde de artış dikkat çekmektedir.

Nonmelanomatöz cilt kanserleri immünyetmezliği olan olgularda ve HIV enfeksiyonu olanlarda artmış oranlarda görülmektedir. Bir çalışmada oranın bazal hücreli kanser için %1.8'e kadar çıktığı gösterilmiştir. Bu tümörler genellikle gövdede yerleşir ve yüzeysel, multisentrik olma eğilimi gösterir. Klasik olarak bazal hücreli kanserin 50-60 yaş grubunda ve güneş ile teması olan bölgelerde geliştiği bilinmektedir. Yine

cilde ait yassı hücreli kanserler de bu hasta grubunda görülmektedir. Lokal tedaviye rağmen hastalık olguların %20 kadarında tekrarlamaktadır.

HIV ile infekte olgularda cilde ait kanserlerin gelişme sıklığının artmış olabileceği, açık ten renginin aile öyküsünün ve gün ışığına maruz kalmanın dışında HPV enfeksiyonunun da riski artırıcı unsurlar olabilecekleri bildirilmektedir.

Nonmelanomatöz cilt kanserlerinde tedavi küretaj, elektrodosikasyon ve yassı epitel kanserlerinde de geniş cerrahi eksizyon ve yakın gözlem önerilir.

Ağız mukozasının yassı epitel kanserleri ve baş-boyun tümörleri de bu hasta grubunda dikkati çeken oranlarda görülmektedir. Bu türde neoplaziler daha çok homoseksüel erkeklerde görülmektedir. Sigara, alkol, diş hastalıkları, skatris dokusunun varlığı ve HPV enfeksiyonu malignansi gelişimi açısından risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Şüphe uyandıran lezyonların biyopsi ile aydınlatılması önerilmektedir. Bugün için HIV enfeksiyonunun baş-boyun kanserlerinin doğal seyrine etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. İlerlemiş enfeksiyonu olan olgular standart tedavi yaklaşımları, kemoradyoterapinin yan etkilerini daha çok yaşamaktadırlar. Primer tedavi yöntemi olmakla birlikte radyoterapiye bağlı ağır stomatitler görülmektedir.

Akciğer kanseri, normal toplum bireyleri arasında artma eğilimi gösteren bir kanser olarak karşımıza çıkmaktadır. HIV enfeksiyonu olan olgularda görülen akciğer kanserlerinin %60'ında histopatolojik olarak adenokanser olduğu bildirilmektedir. Öte yandan küçük hücreli akciğer kanseri oranı %10 civarındadır, normal toplum bireyleri arasında ise bu oran %25 kadardır. Histopatolojik bulgular değerlendirildiğinde HIV ile infekte olgularda akciğer kanserlerinin biyolojik özelliklerinin farklı olabileceği akla gelmektedir. Bu grup hastada adenokanserlerin sıklığı artmış akciğer enfeksiyonu ve dolayısıyla skar dokusunda tümör gelişiminin özelliği ile yakın ilişki göstermektedir.

HIV ile infekte olguların %80 kadarı tanı anında inoperabl, evre III veya IV akciğer kanseri olarak tanı alırlar. Bu durum hastaların yaşam sürelerinin akciğer kanseri tanısı alan normal toplum bireyelerine göre belirgin bir şekilde kısa olmasına yol açar. Olgular ameliyat edilebilir hastalığa sahip olsalar bile yaşam süreleri oldukça kısıtlı izlenimi vermektedir.

Akciğer kanseri saptanan HIV olgularının en az yarısında HIV enfeksiyonunun asemptomatik veya az semptomlu olması da ilgi çekicidir. Bu olguların CD4+ hücre sayımlarının yüksek olması ve erken dönemde gelişmeleri bu kanserin gelişiminde immünyetmezlik durumunun rolünün diğer neoplaziler kadar önemli olmadığını göstermektedir.

Genç erkeklerde en sık görülen neoplazi olan testis kanserlerinin HIV ile infekte olgu grubunda sıklığının yüksek olması şaşırtıcı değildir. HIV ile infekte olgularda tanımlanan testis kanserlerinin normal topluma oranla histopatolojik ve klinik anlamda farklılığı belirlenmemiştir. Olguların yarısında histopatoloji seminom, kalanında ise nonseminomatöz tümör olarak bildirilmekte ve %60-80'i evre I ve II hastalık olarak

evrelendirilmektedir. Olguların CD4+ hücre sayımları ile hastalık evresi arasında ilişki bilinmemektedir. HIV ile infekte ve testis kanseri tanısı alan olgular kemo-radyoterapiyi iyi tolere ederler. Oysa diğer neoplastik hastalıkların tedavisi bu grupta yan etkiler nedeniyle zorlukla yürütülür. Bir çalışmada standart kemoradyoterapi ile tedavi edilen olguların %95'inde tam remisyona elde edilmiş ve CD4+ hücre sayımı 200/ml'nin üstündeki olgularda yaşam süresinin 40 ayın üstünde olabileceği bildirilmiştir.

HIV ile infekte olan olgularda gelişen malign hastalıkların tedavisinde başarı oranları genellikle düşük olarak bildirilmektedir. Ancak yapılan çalışmalar hastalık patogenezine yönelik tedavilerin geliştirilmesi ve destekleyici tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile ileride başarı oranlarının artabileceğine işaret etmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Biggar RJ, Rabkin CS. The epidemiology of AIDS-related neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10(5):997-1010.
2. Forsyth PA, DeAngelis LM. Biology and management of AIDS-associated primary CNS lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10(5):1125-34.
3. Krown SE. Acquired immunodeficiency syndrome-associated Kaposi's sarcoma. Biology and management. *Med Clin North Am* 1997;81(2):471-94.
4. Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma: Prospective validation of the AIDS clinical trials group staging classification. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol* 1997;15(9):3085-92.
5. Kaplan LD, Volberding PA. Neoplasms in acquired immunodeficiency syndrome. Holland JF, Bast Jr RC, Morton DL, Frei III E, Kufe DW, Weichselbaum RR, eds. *Cancer Medicine*, 4<sup>th</sup> ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1997;2849-68.
6. Miles SA, Mitsuyasu RI, Abouafia DM. AIDS related malignancies. DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA, ed. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;2445-67.
7. Remick SC. Non-AIDS defining cancers. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10(5):1203-13.
8. Strauss DJ. HIV associated lymphomas. *Curr Opin Oncol* 1997;9(5):450-4.