



## Καρκίνος πρωκτού σε HIV (+) ασθενείς: η κλινική εμπειρία δεκαετιών από το Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

Βαρβάρα Βασάλου, Ιωάννα Πάσχου, Αναστασία Πολίτη, Αναστάσιος Σκλήρης, Ελένη Παπαρίζου, Βασίλειος Παπαρίζος, Αλέξανδρος Στρατηγός

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός», Αθήνα

## Anal cancer in HIV-positive patients: the clinical experience of Andreas Sygros hospital over decades

Varvara Vasalou, Ioanna Paschou, Anastasia Politi, Anastasios Skliris, Eleni Paparizou, Vasileios Paparizos, Alexandros Stratigos

Hospital for Venereal and Skin Diseases "Andreas Syggros," Athens

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης ήταν η αναδρομική καταγραφή των περιπτώσεων εμφάνισης καρκίνου του πρωκτού σε HIV (+) ασθενείς και η διερεύνηση πιθανών παραγόντων κινδύνου. Μελετήθηκαν 3.105 ασθενείς θετικοί για HIV που παρακολουθήθηκαν στη Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός» σε διάστημα 36 ετών. Ανευρέθηκαν 31 περιπτώσεις καρκίνου του πρωκτού (29 άνδρες, 2 γυναίκες). Η ηλικία των ασθενών που εμφάνισαν καρκίνο ήταν  $48.81 \pm 10,19$  έτη. Τα επίπεδα των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την εμφάνιση της νεοπλασίας ήταν χαμηλά ( $378,6 \pm 30,4$  cells/mm<sup>3</sup>, 95% CI 262-495). Από τους 31 ασθενείς με καρκίνο πρωκτού, 14 απεβίωσαν εξαιτίας του καρκίνου του πρωκτού, 4 απεβίωσαν από άλλη αιτία, 10 συνεχίζουν να παρακολουθούνται στη Μονάδα και οι υπόλοιποι 3 διέκοψαν την παρακολούθησή τους.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Καρκίνος πρωκτού, HIV (+) ασθενείς, νεοπλασία, ανοσοκαταστολή, CD4 λεμφοκύτταρα

### ABSTRACT

The purpose of the study was the retrospective recording of cases of anal cancer in HIV-positive patients and the investigation of potential risk factors. A total of 3,105 HIV-positive patients who were monitored at the Special Infections Unit of Andreas Syggros Hospital over a period of 36 years were studied. Thirty-one cases of anal cancer were identified (29 males, 2 females). The mean age of the patients diagnosed with cancer was  $48.81 \pm 10.19$  years. The CD4 lymphocyte levels at the time of cancer diagnosis were low ( $378.6 \pm 30.4$  cells/mm<sup>3</sup>, 95% CI 262-495). Of the 31 patients with anal cancer, 14 died from anal cancer, 4 died from other causes, 10 are still being monitored at the unit, and the remaining 3 discontinued their follow-up.

**KEYWORDS:** Anal cancer, HIV-positive patients, Neoplasia, Immunosuppression, CD4 lymphocytes



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αντιρετροϊκή θεραπεία οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με HIV, μετατρέποντας τη λοίμωξη από θανατηφόρα ασθένεια σε χρόνια κατάσταση. Η μακρά επιβίωση των ασθενών έχει φέρει στο προσκήνιο νέες προκλήσεις που πρέπει να απαντηθούν. Η αυξημένη επίπτωση των μη σχετιζόμενων με AIDS καρκίνων είναι μια από αυτές, περιλαμβάνοντας κακοήθειες όπως καρκίνος του πνεύμονα, του ήπατος, του πρωκτού, λέμφωμα Hodgkin κ.ά. Αυτό αποδίδεται σε συνδυασμό παραγόντων όπως η χρόνια φλεγμονή, η ανοσοκαταστολή και η συνύπαρξη άλλων λοιμώξεων όπως ο HPV, ο EBV, η ηπατίτιδα Β και η ηπατίτιδα C.

Συνήθης αιτία που συντελεί σε ανάπτυξη καρκίνου του πρωκτού είναι η συλλοίμωξη από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV). Οι τύποι 16 και 18 του HPV ευθύνονται για περισσότερο από 80% των καρκίνων του πρωκτού.<sup>1,2</sup>

Οι ασθενείς με HIV έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πρωκτού σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, ιδιαίτερα όταν έχουν ταυτόχρονη λοίμωξη από HPV. Ο καρκίνος του πρωκτού είναι σημαντικά πιο συχνός στους HIV ασθενείς, ακόμα και σε αυτούς με φυσιολογικά επίπεδα CD4 λεμφοκυττάρων και μάλιστα ο κίνδυνος εμφάνισής του στους ασθενείς αυτούς είναι κατά 120 φορές υψηλότερος σε σύγκριση με τους μη-HIV, ιδιαίτέρως σε MSM.<sup>3-5</sup>

Με βάση όλα τα παραπάνω είναι αναγκαία η περαιτέρω διερεύνηση των παραγόντων που αφορούν στη συσχέτιση του καρκίνου του πρωκτού και των HIV ασθενών ώστε να μειωθεί η θνητότητα και να βελτιστοποιηθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών. Η έγκαιρη διάγνωση και η θεραπεία είναι βασικά στοιχεία για τη μείωση της θνητότητας. Κατά συνέπεια, είναι εξαιρετικά σημαντικός ο τακτικός έλεγχος, ιδίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Σκοπός της μελέτης ήταν η αναδρομική καταγραφή των περιπτώσεων εμφάνισης καρκίνου του πρωκτού σε HIV (+) ασθενείς και η διερεύνηση πιθανών παραγόντων κινδύνου.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 3.105 ασθενείς θετικοί για HIV που παρακολούθηθηκαν στη Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός» σε διάστημα 36 ετών (01/01/1988 ως 31/12/2023). Η μέγιστη πλειονότητα των ασθενών ήταν άρρενες (2.609 άτομα, 84.02%). Καταγράφηκαν δημογραφικά χαρακτηριστικά

των πασχόντων, καθώς και η κατάσταση της υποκείμενης ανοσοανεπάρκειας.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ανευρέθηκαν 31 (1%) περιπτώσεις καρκίνου του πρωκτού. Οι 29 από αυτές εμφανίστηκαν επί αρρένων ομοφυλόφιλων και 2 σε γυναίκες. Σε ετεροφυλόφιλους άνδρες και χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών δεν σημειώθηκε κανένα κρούσμα.

Η κατανομή των περιπτώσεων ήταν πυκνότερη μετά την καθιέρωση της σύγχρονης, συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (1996) και ιδιαίτέρως μετά το 2001, όπου καταγράφηκαν τα 27 από τα 31 κρούσματα.

Η μέση ηλικία των ασθενών με καρκίνο κατά τη διάγνωσή τους ήταν  $48.81 \pm 10,19$  έτη (διάμεση=47), σαφώς μεγαλύτερη από τη μέση ηλικία του συνόλου των ασθενών κατά την διάγνωση της HIV λοίμωξης, που ήταν  $37,40 \pm 11,47$  έτη (διάμεση=33). Τα επίπεδα των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την εμφάνιση της νεοπλασίας ήταν γενικώς χαμηλά ( $378,6 \pm 30,4$  cells/mm<sup>3</sup>, 95% CI 262-495,1), εν τούτοις παρουσίαζαν ευρεία διακύμανση (50-1.503) (Πίνακας 1). Αξιοσημείωτο εύρημα ήταν ότι η ελάχιστη τιμή (ναδύρ) των CD4 λεμφοκυττάρων πριν την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας ήταν σημαντικά μικρότερη ( $197,57 \pm 24,4$  cells/mm<sup>3</sup>, 95% CI 133.53-261.61). Όλοι οι ασθενείς με καρκίνο του πρωκτού είχαν ιστορικό HPV λοίμωξης της περιοχής ή παρουσία κονδυλωμάτων, συνήθως παραμελημένων και ενίοτε ογκόμορφων (Πίνακας 1).

Η αντιμετώπιση της νεοπλασίας έγινε με χειρουργική επέμβαση, συχνά σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή και με χημειοθεραπεία. Από τους 31 ασθενείς, 14 απεβίωσαν εξ αιτίας του καρκίνου (45,16%), 4 απεβίωσαν από άλλη αιτία, 10 συνεχίζουν να παρακολουθούνται στη Μονάδα, ενώ 3 ασθενείς διέκοψαν την παρακολούθησή τους (Πίνακας 1).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μακρά επιβίωση των HIV ασθενών που επιτυγχάνεται με τη σύγχρονη αντιρετροϊκή θεραπεία επέτρεψε την ανάδυση σημαντικής συννοσηρότητας, που περιλαμβάνει πολλαπλά νοσήματα «φθοράς» (καρδιαγγειακά, μεταβολικά, υπέρταση κλπ), αλλά και νεοπλασίες. Η συννοσηρότητα αυτή δεν σχετίζεται μόνον άμεσα με την HIV λοίμωξη και την προκαλούμενη ανοσοανεπάρκεια, αλλά και έμμεσα, αφού υπόστρωμα αποτελεί η μακροχρόνια, χαμηλού επιπέδου ανοσοδιέγερση και φλεγμονή. Παράλληλα, η ποιοτική

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1** Χαρακτηριστικά ασθενών

<b>Σύνολο</b>	3.105
Άνδρες	2.609
Γυναίκες	496
<b>Ασθενείς με καρκίνο πρωκτού</b>	31 (1%)
Άνδρες	29 (93,5 %)
Γυναίκες	2 (6,45%)
Ηλικία	48,8 ± 10,2 έτη (median=47)
CD4	378,6 ± 30,4 cells/mm <sup>3</sup> (95% CI 262-495,1)
Ιστορικό HPV λοίμωξης	31 (100%)
Θνητότητα	0,45

έκπτωση της ανοσολογικής απάντησης και η παρουσία συλλοιμώξεων, ιδίως ιογενών (ηπατίτιδα Β και C, HPV, EBV) συμβάλλει σε αυξημένη αναλογία καρκίνων.

Στον γενικό πληθυσμό, ο καρκίνος του πρωκτού αποτελεί το 3-4% των κακοηθειών του γαστρεντερικού σωλήνα. Εν τούτοις, η συχνότητά του εμφανίζει αυξητική τάση.<sup>6</sup> Στις ΗΠΑ, το 2004 διαγνώστηκαν 3.500 νέες περιπτώσεις, ενώ το 2020 καταγράφηκαν 8.500.<sup>7</sup>

Στους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται το κάπνισμα, οι παθητικές πρωκτικές επαφές, η HPV λοίμωξη και, με αυξανόμενη σημασία, η HIV λοίμωξη.<sup>8,9</sup>

Ο καρκίνος του πρωκτού είναι συνηθέστατα αποτέλεσμα HPV λοίμωξης. Οι κακοήθεις τύποι HPV είναι υπεύθυνοι για την μείζονα πλειονότητα των προκαρκινικών και καρκινικών βλαβών. Οι τύποι 16 και 18 του HPV ευθύνονται για περισσότερο από 80% των καρκίνων του πρωκτού.<sup>1,2</sup>

Ασθενείς με συλλοιμώση HIV-HPV έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθων βλαβών του πρωκτού. Ο καρκίνος του πρωκτού είναι από τις πλέον συνηθείς νεοπλασίες στους HIV ασθενείς, ακόμα και σε αυτούς με φυσιολογικά επίπεδα CD4 λεμφοκυττάρων. Ο κίνδυνος εμφάνισής του στους ασθενείς αυτούς είναι κατά 120 φορές υψηλότερος σε σύγκριση με τους μη-HIV, ιδιαιτέρως σε MSM.<sup>3-5</sup>

Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνων σχετιζόμενων με High Risk HPV λοίμωξη στους HIV ασθενείς αυξάνεται σταθερά, ακόμη και υπό επιτυχή αντιρετροϊκή θεραπεία, που επιτυγχάνει ανασυγκρότηση της ανοσολογικής λειτουργίας (immune reconstitution).<sup>10,11</sup>

Περαιτέρω, είναι δεδομένο ότι η HPV λοίμωξη είναι συνηθής στους HIV ασθενείς, και ιδιαιτέρως στους

MSM που συνηθίζουν να έχουν παθητικές πρωκτικές επαφές.<sup>12</sup> Στους ασθενείς αυτούς, ανευρίσκονται συνήθως πολλαπλά στελέχη HPV, μεταξύ των οποίων και κακοήθη (High Risk HPV, HR HPV),<sup>13,14</sup> με συνηθέστερο τύπο τον HPV 16.<sup>15,16</sup>

Η ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV και HPV αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο καρκινογένεσης. Η επαγόμενη από τον HIV ανοσοανεπάρκεια αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης νεοπλασιών. Στους HIV ασθενείς οι πιθανότητες ανάπτυξης καρκίνου οφειλόμενου σε HPV αυξάνεται αναλογικά με την μείωση των CD4 λεμφοκυττάρων.<sup>17</sup>

Στο δείγμα μας, η μέση τιμή των CD4 ήταν αρκετά χαμηλή (378,6 ± 30,4, 95% CI 262-495,1) και ομοίως η διάμεση τιμή (360 cells/ml). Εν τούτοις, υπήρξε σημαντική διακύμανση, με 8 από τους 31 ασθενείς να έχουν επίπεδα CD4 λεμφοκυττάρων άνω των 500. Επιπλέον, υπογραμμίζεται το σχετικά χαμηλό ναδίρ των λεμφοκυττάρων (197,57 ± 24,4 cells/mm<sup>3</sup>), που συσχετίζεται με την εξέλιξη της HPV λοίμωξης προς καρκίνο.<sup>18</sup>

Τα ανωτέρω επιβεβαιώνουν το γεγονός ότι η εξέλιξη των HPV αλλοιώσεων σε κακοήθεις βλάβες δεν καθορίζεται μόνον από την εξάντληση των CD4 λεμφοκυττάρων και δεν εξαρτάται απλώς από την ανοσοανεπάρκεια. Αποτελεί επίσης συνισταμένη συσσωρευμένων αλλαγών στο γονιδίωμα του κυττάρου-ξενιστή και την μεταγραφική του, που περιλαμβάνει ογκοκατασταλτικά γονίδια, γονίδια σχετιζόμενα με την απόπτωση, γονίδια επιδιόρθωσης βλάβης του DNA και γονίδια ρυθμιστικά του κυτταρικού κύκλου.<sup>19</sup>

Έτσι, η επίδραση της HIV λοίμωξης στην HPV καρκινογένεση είναι πολλαπλή. Ο HIV, όπως και οι άλλοι ανθρώπινοι ρετροϊοί είναι καρκινογόνοι. Το NIH (National Institutes of Health) των ΗΠΑ κατέταξε από το 2016 και επίσημα τον HIV στους καρκινογόνους παράγοντες, μαζί με άλλους 4 ιούς (HTLV-1, Epstein-Barr, HHV-8 και Merkel cell polyomavirus).<sup>20</sup>

Όπως είναι γνωστό, οι ασθενείς με HIV λοίμωξη έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασιών, τρεις από τις οποίες περιλαμβάνονται στον ορισμό του σταδίου C της νόσου (AIDS): το σάρκωμα Kaposi, το B μη-Hodgkin λέμφωμα και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας.<sup>21</sup> Εμφανίζουν όμως αυξημένο κίνδυνο και για άλλες κακοήθειες, όπως ο καρκίνος του πνεύμονα, του ήπατος, το λέμφωμα Hodgkin κ.ά. Η μακροχρόνια επιτυχή αντιρετροϊκή θεραπεία, αν και επιτυγχάνει ικανοποιητική αποκατάσταση της ανοσολογικής απάντησης μειώνοντας δραστικά τις καιροσκοπικές λοιμώξεις, δεν αποκλείει τις ογκολογικές επιπλοκές. Παρά την μείωση του ιικού φορτί-

ου με την θεραπεία, ο HIV και τα αντιγόνα του δεν εκριζώνονται και, έστω και σε πολύ χαμηλά επίπεδα, μπορούν να εμπλέκονται σε καρκινογένεση. Τα σημαντικότερα από αυτά τα αντιγόνα είναι η γλυκοπρωτεΐνη του περιβλήματος του ιού gp120, η πρωτεΐνη Nef (Negative factor), η πρωτεΐνη p17, η πρωτεΐνη tat (Transactivator of transcription) και η ανάστροφη μεταγραφάση (Reverse transcriptase). Αυτά μπορούν να επηρεάσουν επιθηλιακά κύτταρα, επάγοντας τον κακοήγη μετασχηματισμό τους.<sup>17</sup>

Ο HIV μεταγράφει το RNA του σε ιικό DNA, με τη βοήθεια της ανάστροφης μεταγραφάσης. Αυτό το DNA στη συνέχεια ενσωματώνεται στο γονιδίωμα του κυττάρου-ξενιστή μέσω της ιικής ιντεγκράσης και μεταγράφεται από την RNA πολυμεράση II του ξενιστή. Η πρωτεΐνη tat συνδέεται με την RNA πολυμεράση II, προάγοντας την μεταγραφή του ιικού DNA και τελικώς, την αντιγραφή του ιού. Η tat πρωτεΐνη όμως, εκτός από τον HIV, αυξάνει την έκφραση και άλλων ιικών DNA, όπως του HPV.<sup>22-24</sup>

Η tat αυξάνει την έκφραση των ογκοπρωτεϊνών E6 και E7 του HPV, που βοηθούν την αντιγραφή του γονιδιώματός του. Επίσης, μειώνει τα επίπεδα της πρωτεΐνης p53, διευκολύνοντας τον κακοήγη μετασχηματισμό.

Ομοίως, η πρωτεΐνη gp120 και η ανάστροφη μεταγραφάση του HIV επάγουν την έκφραση της E6 συμβάλλοντας στην αθανατοποίηση (immortalization) των νεοπλασματικών κυττάρων.<sup>17</sup>

Η θνητότητα από τον καρκίνο του πρωκτού είναι γενικώς υψηλή. Στους ασθενείς με HIV λοίμωξη είναι υψηλότερη στις γυναίκες σε σχέση με τις μη-HIV, στους άνδρες όμως δεν παρατηρείται διαφορά μεταξύ HIV ασθενών και μη-HIV.<sup>25</sup>

Στο δείγμα μας απεβίωσαν από τον καρκίνο του πρωκτού και οι δύο γυναίκες, ενώ από τους άνδρες 12 από τους 29 (41,37%), υποδεικνύοντας ότι η θνητότητα είναι σε κάθε περίπτωση οπωσδήποτε σημαντική, συνολικά 45,16%.

Η αυξανόμενη συχνότητα του καρκίνου του πρωκτού στους HIV ασθενείς και η μεγάλη θνητότητά του επιτάσσουν την επαγρύπνηση των θεραπόντων ιατρών και τις παρεμβάσεις τους με στόχο την πρόληψη ή την πρώιμη διάγνωση και αντιμετώπιση. Για τον σκοπό αυτό είναι απαραίτητη η αξιοποίηση όλων των διαθέσιμων μέσων, όπως η τακτική κλινική εξέταση με επισκόπηση και πιθανώς και δακτυλική εξέταση, η κυτταρολογική εξέταση και επί ενδείξεων, η υψηλής ανάλυσης πρωκτοσκόπηση (High Resolution Anoscopy, HRA). Ακόμη, στις κατευθυντήριες οδηγίες της IUSTI, προτείνονται 3 βασικά προληπτικά μέτρα: Η χρήση προφυλακτικού κατά την σεξουαλική επαφή για την, κατά το δυνατόν, αποφυγή της HPV λοίμωξης, η διακοπή του καπνίσματος και ο εμβολιασμός κατά του HPV με το εννεαδύναμο εμβόλιο.<sup>26</sup>

Η πρόσφατη επέκταση του ηλικιακού ορίου συνταγογράφησης του εμβολίου στα 45 έτη, αναμένεται να διευκολύνει το έργο αυτό.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stier EA, Sebring MC, Mendez AE, Ba FS, Trimble DD, Chiao EY. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(3): 278–309.
2. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human papillomavirus infection and cervical cancer: epidemiology, screening, and vaccination—review of current perspectives. *J Oncol*. 2019; 2019: 3257939
3. Wang CJ, Sparano J, Palefsky JM. Human immunodeficiency virus/AIDS, human papillomavirus, and anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017; 26(1): 17–317.
4. Haas CB, Engels EA, Palefsky JM, et al. Severe anal intraepithelial neoplasia trends and subsequent invasive anal cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2024 Jan 10;116(1):97-104. doi: 10.1093/jnci/djad176.
5. Wang CJ, Palefsky JM. HPV-associated anal cancer in the HIV/AIDS patient. *Cancer Treat Res*. 2019; 177: 183–209.
6. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol*. 2017; 46(3): 924–38
7. Deshmukh AA, Suk R, Shiels MS, Sonawane K, Nyitray AG, Liu Y, et al. Recent trends in squamous cell carcinoma of the anus incidence and mortality in the United States, 2001–2015. *J Natl Cancer Inst*. 2020; 112(8):829–38.
8. Nelson VM, Benson AB 3rd. Epidemiology of anal canal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017; 26(1): 9–15.
9. Morton M, Melnitchouk N, Bleday R. Squamous cell carcinoma of the anal canal. *Curr Probl Cancer*. 2018; 42(5): 486–92.
10. Osazuwa-Peters N, Massa S.T, Simpson M.C, et al. Survival of human papillomavirus-associated cancers: Filling in the gaps. *Cancer* 2018, 124, 18–20. doi: 10.1002/cncr.30945.
11. Palefsky JM. HPV-associated anal and cervical cancers in HIV-infected individuals: Incidence and prevention in the antiretroviral therapy era. *Curr Opin HIV AIDS* 2017, 12, 26-30. doi: 10.1097/COH.0000000000000336.
12. Kusters JM, Obels I, van der Klis FR, et al. Prevalence and Risk Factors for HPV Seropositivity and Anogenital DNA-Positivity among Men Who Have Sex With Men: A Repeated Cross-Sectional Study. *Int J Infect Dis*.

- 2024 May 20;107094. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107094.
13. Massad L, Keller M, Xie X, et al. Multitype infections with human papillomavirus: impact of human immunodeficiency virus coinfection. *Sex Transm Dis.* 2016; 43(10): 637–41.
  14. Adler DH, Wallace M, Bennie T, et al. Cumulative impact of HIV and multiple concurrent human papillomavirus infections on the risk of cervical dysplasia. *Adv Virol.* 2016; 2016: 7310894
  15. de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, et al. Prevalence, clearance, and incidence of anal human papillomavirus infection in HIV-infected men: the HIPVIRG cohort study. *J Infect Dis.* 2009 Apr 1;199(7):965-73. doi: 10.1086/597207.
  16. Méndez-Martínez R, Rivera-Martínez NE, Crabtree-Ramírez B, et al. Multiple human papillomavirus infections are highly prevalent in the anal canal of human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men. *BMC Infect Dis.* 2014 Dec 16;14:671. doi: 10.1186/s12879-014-0671-4.
  17. Isaguliantz M, Bayurova E, Avdoshina D, et al. Oncogenic Effects of HIV-1 Proteins, Mechanisms Behind. *Cancers (Basel).* 2021 Jan 15;13(2):305. Doi: 10.3390/cancers13020305.
  18. Bushara O, Krogh K, Weinberg SE, et al. Human Immunodeficiency Virus Infection Promotes Human Papillomavirus-Mediated Anal Squamous Carcinogenesis: An Immunologic and Pathobiologic Review. *Pathobiology.* 2022;89(1):1-12. doi: 10.1159/000518758.
  19. Chambuso R, Gray CM, Kaambo E, et al. Impact of Host Molecular Genetic Variations and HIV/HPV Co-infection on Cervical Cancer Progression: A Systematic review. *Oncomedicine* 2018; 3:82-93. doi:10.7150/oncm.25573
  20. NIH 2016. Seven substances added to 14th Report on Carcinogens <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/seven-substances-added-14th-report-carcinogens>
  21. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
  22. Kim RH, Yochim JM, Kang MK, et al. HIV-1 Tat enhances replicative potential of human oral keratinocytes harboring HPV-16 genome. *Int J Oncol.* 2008 Oct;33(4):777-82.
  23. Rice AP. The HIV-1 Tat protein: mechanism of action and target for HIV-1 cure strategies. *Curr Pharm Des.* 2017; 23(28): 4098–102.
  24. Tornesello M.L, Buonaguro F.M, Beth-Giraldo E.; Giraldo, et al. immunodeficiency virus type 1 tat gene enhances human papillomavirus early gene expression. *Intervirology.* 1993;36(2):57-64. doi: 10.1159/000150322.
  25. Shing JZ, Engels EA, Austin AA, et al. Survival by sex and HIV status in patients with anal cancer in the USA between 2001 and 2019: a retrospective cohort study. *Lancet HIV.* 2024 Jan;11(1):e31-e41. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00257-6.
  26. Gilson D, Nugent RN, Werner J, et al. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. <https://iusti.org/wp-content/uploads/2020/08/IUSTIHPVGuidelines2020.pdf>

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

**Βάρβαρα Βασάλου**  
vvasalou@gmail.com