

HIV ENFEKSİYONU VE KANSER (TARAMASI)

Sinan Yavuz

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Sunum planı

- Karsinogenez
- HIV enfeksiyonu ve karsinogenez
- HIV ilişkili kanserler
 - AIDS'i tanımlayan kanserler
 - AIDS'i tanımlamayan kanserler
- HIV enfeksiyonu olan hastalarda kanser taraması

Karsinogenezin evreleri

- **İnisiyasyon**
 - Kritik genlerde “*irreversible*” DNA hasarlanması
- **Promosyon**
 - İnisiye hücrelerin ekspansiyonu (klonalite)
 - Repetitif genetik hasarlanma
- **Progresyon**
 - Klinik kanser oluşumu
 - İnvazyon ve metastaz

- Karsinogenez çok basamaklı bir süreç
- Her aşamada artan oranda genomik hasar
- **Kritik genlerde DNA hasarlanması**

Kritik genler

- Onkogen
- Tümör süpresör gen
- MMR genleri
- Apoptosis ilişkili genler
- Hücre siklüsünü düzenleyen genler
- Adezyon ve migrasyonu sağlayan genler
- Anjiyogeneizde rol oynayan genler
- Ekstraselüler matriks yıkımını sağlayan genler

NORMAL COLON

MUCOSA AT RISK

ADENOMAS

CARCINOMA

Mucosa
Submucosa
Muscularis
propria



Germline (inherited) or somatic (acquired) mutations of cancer suppressor genes ("first hit")

Methylation abnormalities
Inactivation of normal alleles ("second hit")

Protooncogene mutation

Homozygous loss of additional cancer suppressor genes

Additional mutations
Gross chromosomal alterations

APC at 5q21
Mismatch repair genes, e.g., MSH2 at 2p22

APC
β-catenin
MSH2

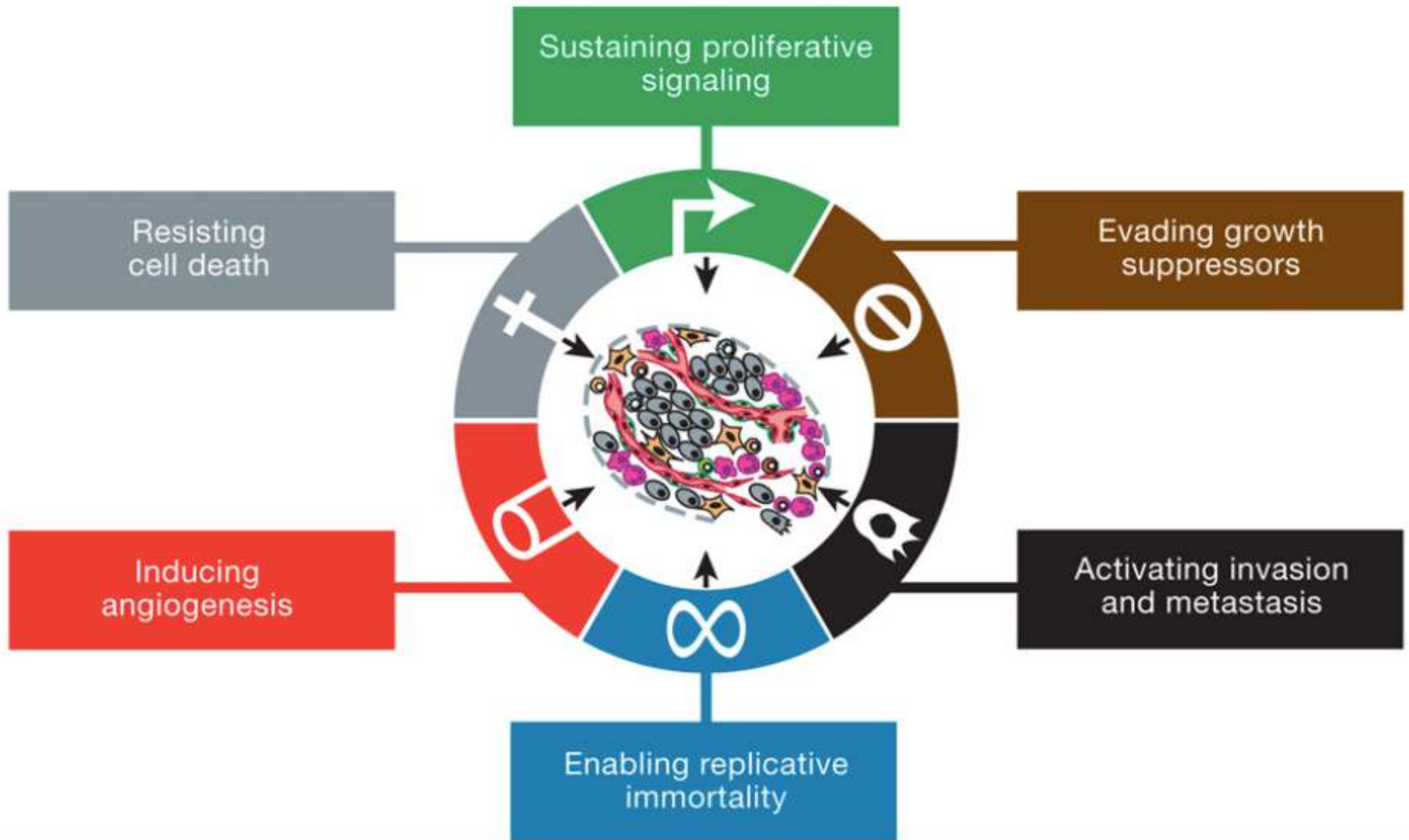
K-*ras* at 12p12

p53 at 17p13
LOH at 18q21







Many genes

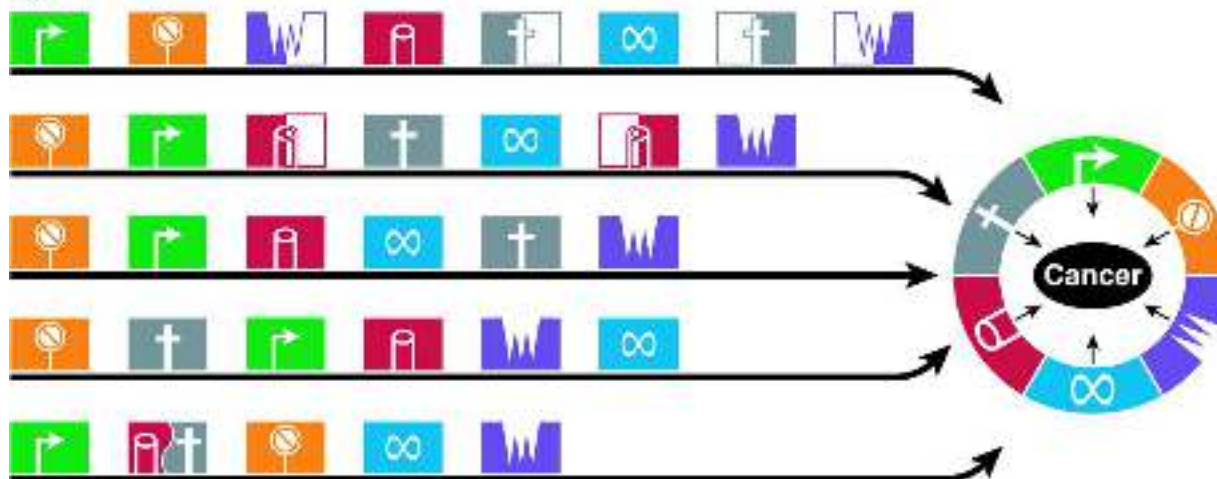
Sonuç

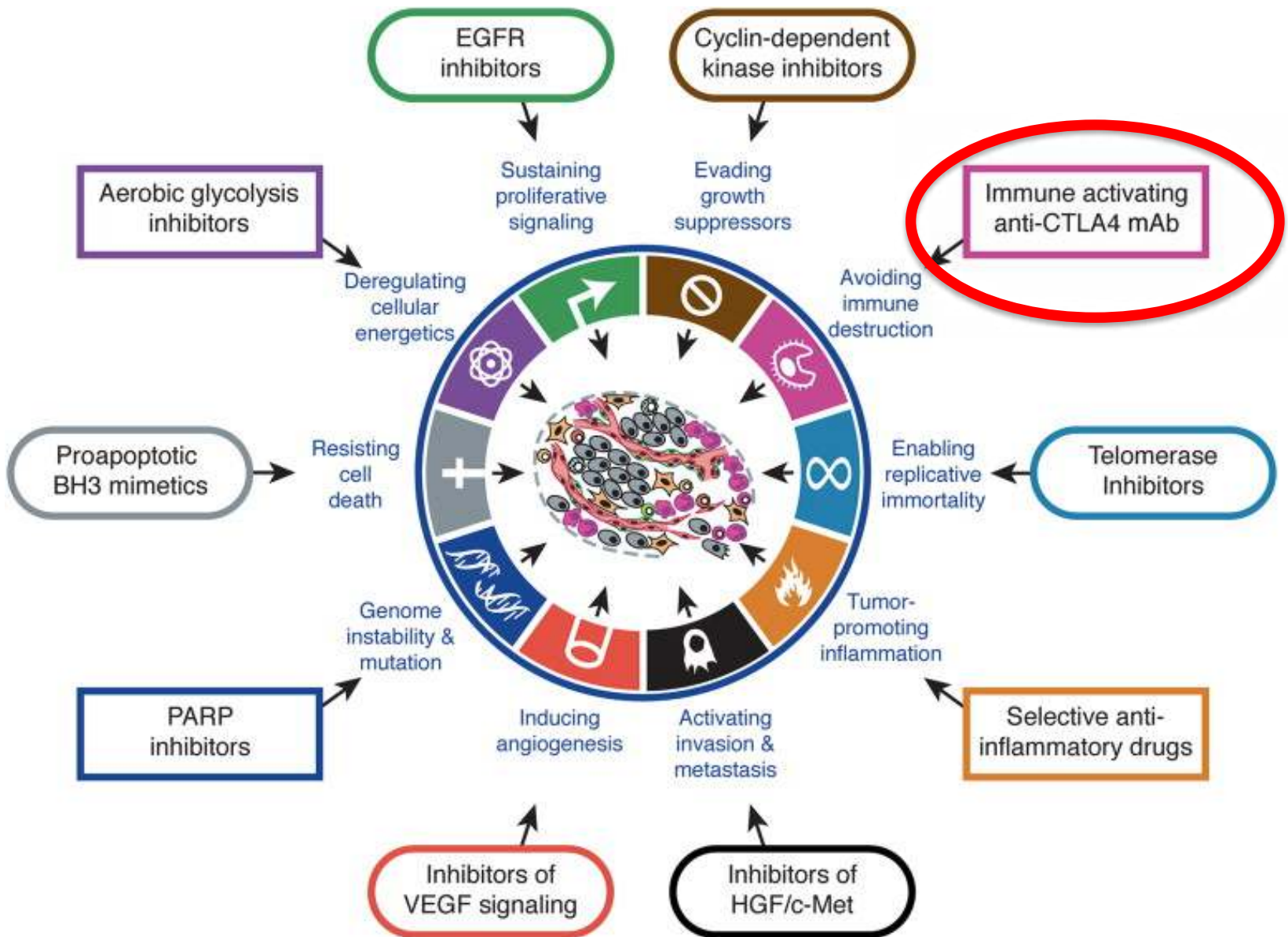
- Kritik kanser gen fonksiyonlarında değişiklikler gelişebilir
 - Onkogen aktivasyonu
 - Tümör süpresör gen inaktivasyonu
 - MMR gen inaktivasyonu



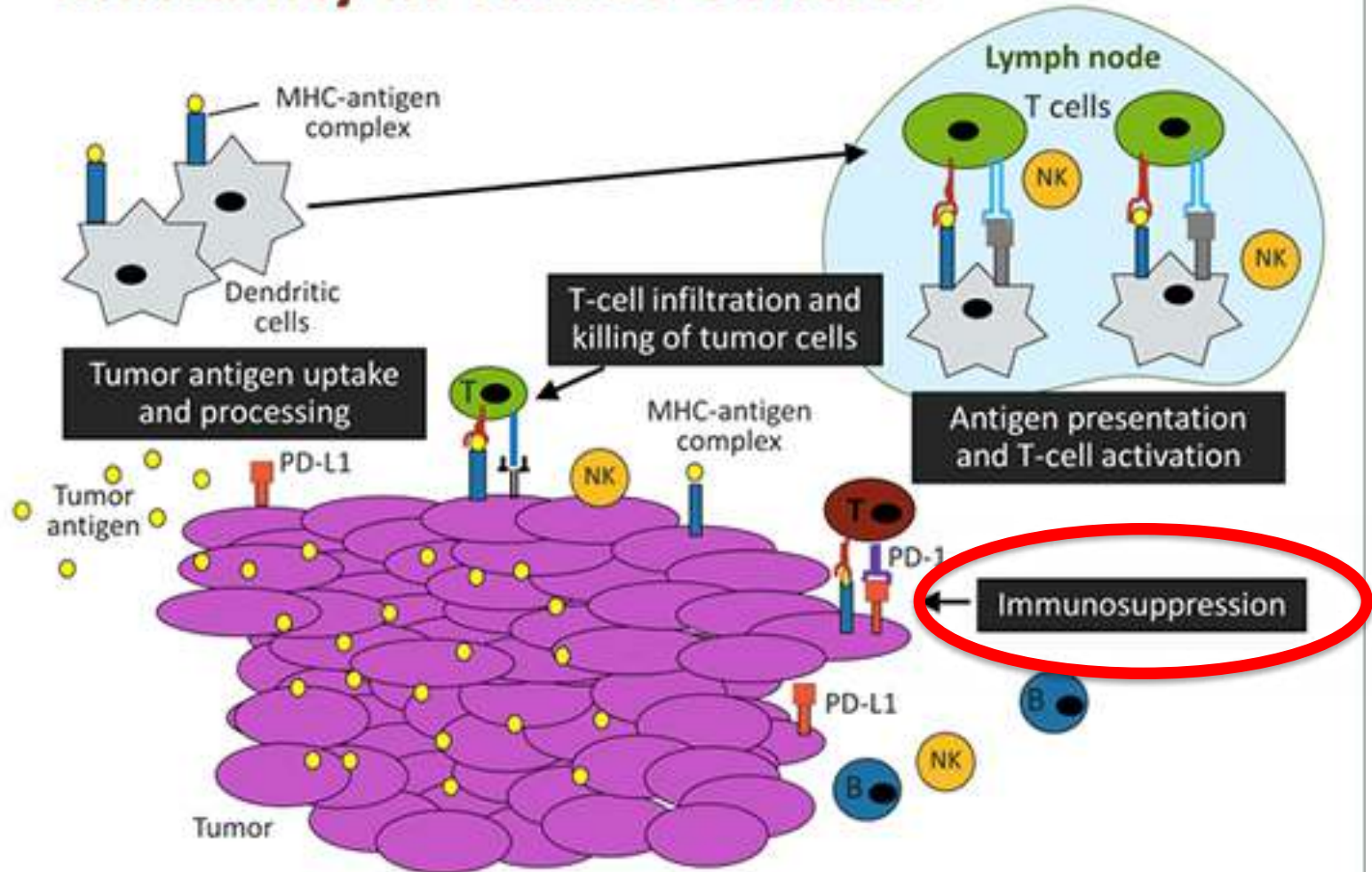
A

Component	Acquired Capability	Example of Mechanism
	Self-sufficiency in growth signals	Activate H-Ras oncogene
	Insensitivity to anti-growth signals	Lose retinoblastoma suppressor
	Evading apoptosis	Produce IGF survival factors
	Limitless replicative potential	Turn on telomerase
	Sustained angiogenesis	Produce VEGF inducer
	Tissue invasion & metastasis	Inactivate E-cadherin

B



Immunity in Tumor Control



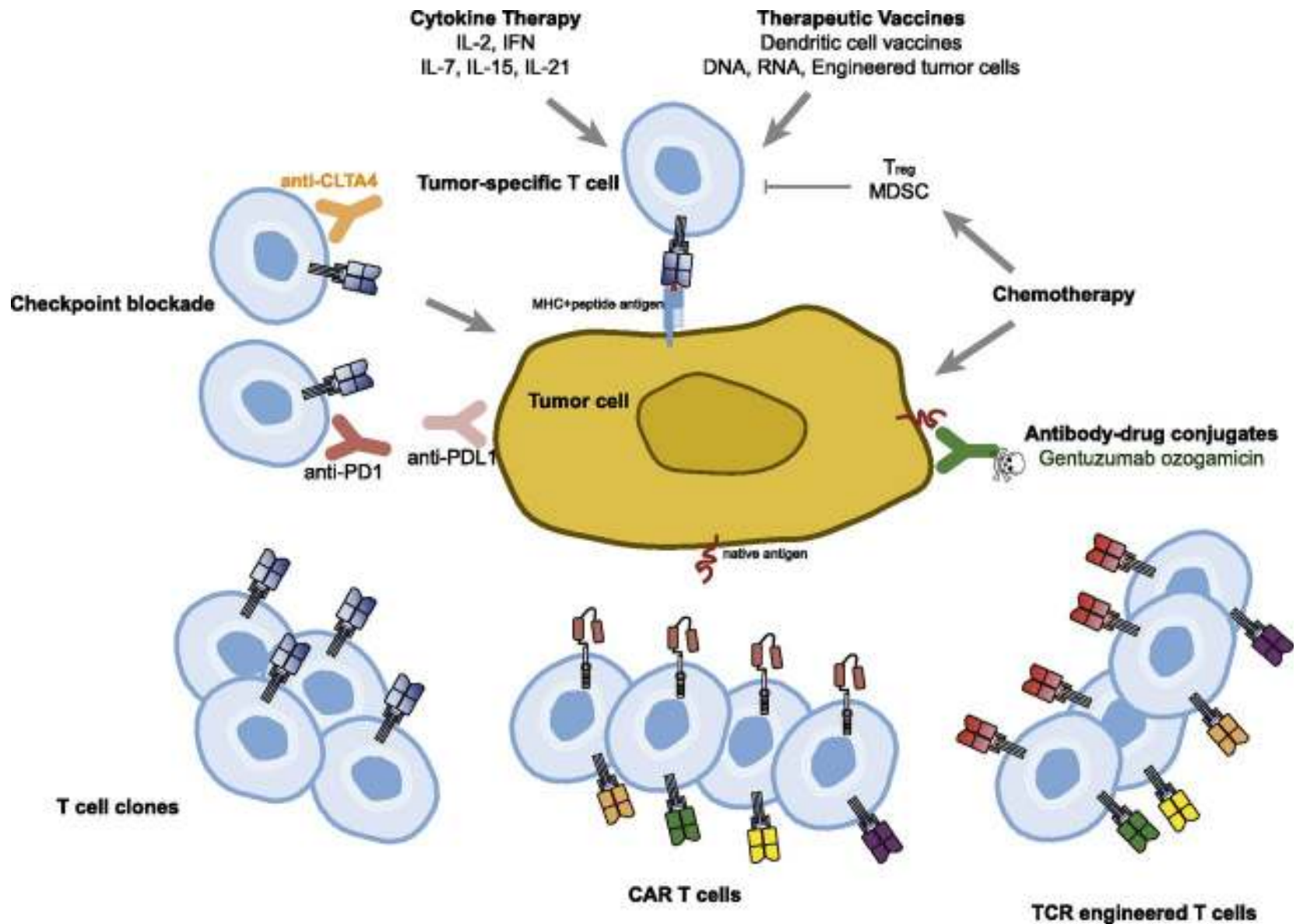
Adapted from Mellman I, et al. *Nature*. 2011;21:480-489.

Future of immuno-oncology

- *“You have 300 billion Lymphocytes in your body, why wouldn’t you use the power of all of them instead of designing one single drug?”*
- *“Re-educate your immune system...”*

Gelecek...

- *T cell agonists*
 - *Complex cancer vaccines*
 - *Small stimulatory molecules*
 - *CAR-T cells*
 - *Oncolytic viruses (TVEC)*
 - *Monoclonal TCR*





**ZERO
FEAR
ZERO
STIGMA
ZERO
DISCRIMINATION
ZERO
IGNORANCE
ZERO
RISK
ZERO
NEWCASES
ZERO
DEATHS**

WORLD AIDS DAY : DEC 1ST

HIV ve Kanser

- ART öncesi, kansere bağlı ölüm %10
 - *Pre-ART (1985 – 1996)*
- ART sonrası (1996 -), kanser sıklığı %40; kansere bağlı ölüm %28 (!)
 - *Erken ART dönemi (1997 – 2001)*
 - *Geç ART dönemi (2002 – 2006)*

HIV ve Kanser

- **Etiyopatogenez**
 - İmmünosüpresyon
 - Direkt HIV etkisi
 - Onkojenik virüslerle ko-enfeksiyon
 - ART kullanımı (?/IRIS)
 - Çevresel faktörler

HIV ve Kanser

- **İmmünosüpresyon**
 - CD4+ lenfosit depleasyonu
 - Kaposi sarkomu
 - NHL
 - Serviks karsinomu

HIV ve Kanser

- **Direkt HIV etkisi**
 - Protoonkogen aktivasyonu
 - Antionkogen inaktivasyonu
 - Epigenetik değişiklikler

HIV ve Kanser

- **Onkojenik virüslerler ko-enfeksiyon**
 - HHV-8 (KS, Castleman Hastalığı)
 - HPV (BBK, özefagus, serviks, anorektal)
 - EBV (HL, NHL, NPC)
 - HBV, HCV (HCC)

HIV ve Kanser

- **ART sonrası**
 - IRIS (!?)
 - Yaşam süresinin uzaması sonucu kanser insidansında artma
- **Çevresel faktörler**
 - HIV (+) olgular karsinojenlere daha duyarlı
 - Sigara ve akciğer kanseri...

HIV ilişkili kanserler

- **AIDS'i tanımlayan kanserler (ADCs)**
 - Kaposi sarkomu
 - NHL
 - Serviks kanseri
- ART sonrası bu kanserlerin insidansında belirgin azalma olmuştur
- ART ile hem immünolojik (CD4 artar) hem de virolojik etki (viral replikasyon azalır) antikanser etkiye sahiptir

Kaposi Sarkomu

- HHV-8 (KSHV: “*Kaposi Sarcoma-associated herpes virus*”)
- Klasik KS alt ekstremitede
- HIV ilişkili olanlar
 - Oral kavite
 - Akciğer
 - GİS
 - Lenf nodlarında





Non-Hodgkin Lenfoma

- İmmünosüpresif insanlarda (HIV'dan bağımsız) insidansı 23-353 kat artar
- > %80'l sistemik NHL
- Yaklaşık %15'l PCNSL
- < %5'l primer efüzyon lenfoması
- Histopatolojik alt tip dağılımı
 - %75 DLBCL
 - %20 Burkitt
 - %1-3 PTCL
 - < %1 plazmablastik lenfoma

Non-Hodgkin Lenfoma

- İmmünosüpresyon derinliği ile NHL insidansı ters orantılı
 - CD4 < 100 insidans çok yüksek
 - CD4 < 50 ise PCNSL yüksek
- Viral yük ile doğru orantılı
 - HIVRNA > 100 000 kopya/mL ise NHL riski çok yüksek
- Onkojenik virüs ko-enfeksiyonları (EBV) riski artırır

Non-Hodgkin Lenfoma

- AIDS ilişkili NHL özellikleri
 - Ekstranodal tutulum sık
 - GIS
 - Santral sinir sistemi
 - Primer
 - Sekonder
- Tedavi
 - Hemen ART + KT
 - Ki, nörotoksisite ve ilaç etkileşimine dikkat!

Serviks Kanseri

- ART sonrası ilginç olarak insidansında azalma olmamıştır
- HPV tip 53/56 sıklıkla etken (16/18 yerine)
- CIN insidansı %30-40
 - ART almayanlarda invaziv kansere progresyon hızlı
- Tedavi yaklaşımı farklı değil

AIDS'i tanımlamayan kanserler

- AIDS ilişkili kanserlerin %30'u
- AIDS dışı ölümlerin en önemli nedeni
- HIV negatif olanlardan daha kötü prognozlu
- **ART kullanımı insidanslarına etki etmez (“*Swiss HIV Cohort Study*”)**
- Risk faktörleri
 - Sigara
 - Alkol
 - UV maruziyeti
 - HBV, HCV, HPV ko-enfeksiyonları
 - Düşük CD4 lenfosit sayısı

AIDS'i tanımlamayan kanserler

- Anal kanser (en sık; homoseksüel erkeklerde)
- Hodgkin lenfoma ("*unfavorable*" risk)
- Akciğer kanseri
- Penil kanser
- Testis kanseri (özellikle seminom)
- Bilateral, agresif, kısa DFS'li meme kanseri
- Yumuşak doku sarkomları
- Monoklonal gamopatiler

AIDS Olgularında Kansere Taraması

- **Önce koruyucu hekimlik**
 - Sigarayı ve alkolu bırak
 - HBV, HPV aşılarını ihmal etme
 - HBV, HCV enfeksiyonun varsa tedavi ol
- **Sonra etkin ART ve iyi klinik izlem**
 - **KUŞKUCU HEKİM OL!**
 - **Anamnez ve fiziksel muayene çok önemli**

AIDS Olgularında Kanser Taraması

- AIDS olgularında görülen kanserler madem erken yaşlarda, daha agresif, daha tedaviye dirençli ve daha sık ve erken rekürrens gösteriyorsa
 - Yoğun radyolojik izlem yapılmalı mı?
 - **HAYIR!**

“European AIDS Clinical Study”

- **Anal kanser**
 - Homoseksüel erkeklerde 1-3 yıl arayla anorektal muayene, anal sitolojik inceleme (AIN)
- **Meme kanseri**
 - HIV negatif olgular gibi (50-70 yaş arası yıllık mammografi)
- **Serviks kanseri**
 - Cinsel aktif kadınlarda 1-3 yıl arayla HPV taraması ve pap smear
- **Kolorektal kanser**
 - 50-75 yaş arası 1-3 yıl arayla GGK
- **Hepatosellüler kanser**
 - HBV, HCV pozitif ve/veya sirotik hastalarda 6 ayda bir US ve AFP
- **Prostat kanseri**
 - 50 yaş üstünde 1-3 yıl arayla rektal tuşe ve PSA

- Geleceđi yaratmak için geçmişten gelen bilgi birikimini temel alarak, üzerine eklemeler yapmalıyız

- ***“Eđer daha uzağı görebiliyorsam bu, benden önceki devlerin omuzlarında durduğum içindir...”***

