



ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΛΑΚΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΣΤΟΜΑΤΟΦΑΡΥΓΓΑ ΜΕΣΩ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗΣ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΣΗΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

Οικονομοπούλου Παναγιώτα¹, Πανατζόπουλος Αναστάσιος¹, Σπάθης Άρης², Κωτσαντής Ιωάννης¹, Γαβριελιάτου Νίκη¹, Αναστασίου Μαρία¹, Πρεβεζάνου Μαρία¹, Χατζηδάκης Ιωάννης¹, Καβουράκης Γεώργιος¹, Κυριαζόγλου Αναστάσιος¹, Ψυρρή Αμάντα¹

¹Ογκολογική Μονάδα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Π.Γ.Ν. "ΑΤΤΙΚΟΝ»,

²Β' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Π.Γ.Ν. "ΑΤΤΙΚΟΝ"

ABSTRACT

Εισαγωγή

Οι πιο συχνές μοριακές διαταραχές στο σχετιζόμενο με τον ιό HPV πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα είναι διαταραχές στο μονοπάτι PI3K/PTEN/AKT. Παρόλα αυτά, λίγες εργασίες αναφέρονται σε γενετικές διαταραχές ασθενών με HPV σχετιζόμενο καρκίνο στοματοφάρυγγα και κατάχρηση καπνού και αιθυλικής αλκοόλης.

Μέθοδοι

Αναλύθηκαν δείγματα DNA 52 ασθενών με πλακώδη καρκίνο στοματοφάρυγγα από βιοψίες ιστού καθώς και δείγματα περιφερικού αίματος. Χρησιμοποιήθηκε η πλατφόρμα αλληλούχησης OncoDNA για την ανίχνευση γενετικών διαταραχών σε 313 γονίδια που σχετίζονται με τον καρκίνο. Τα γονίδια αυτά καταμετρήθηκαν σε 6 μονοπάτια (<https://reactome.org/>). Το HPV DNA status καθορίστηκε από την παρουσία HPV DNA η/και την ανίχνευση της πρωτεΐνης p16 με ανοσοϊστοχημεία.

Σκοπός

Σκοπός μας ήταν η ανίχνευση γενετικών διαταραχών με αλληλούχηση επόμενης γενεάς σε μια κοόρτη ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα.

Αποτελέσματα

Από τους 52 ασθενείς, 14 (26.9%) ήταν HPV+/p16+, 6 (10.2%) ήταν HPV-/p16-, 5 (8.5%) ήταν HPV+/p16- και δύο (3.8%) ήταν HPV DNA-/p16+; 32 ασθενείς είχαν διαθέσιμο μόνο το p16 ή μόνο το HPV DNA status. Μεταλλάξεις στο μονοπάτι PI3K/PTEN/AKT ήταν πιο συχνές σε p16+ ασθενείς [6/11 (54.5%) vs. 0/9 (0%) σε p16-, p=0.014], ενώ μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με το μονοπάτι TP53/Κυτταρικός Κύκλος/Επιδιόρθωση DNA ήταν πιο συχνές σε p16- ασθενείς [7/9 (77.8%) σε p16- vs. 4/11 (36.4%) σε p16+ ασθενείς, p=0.064]. Επίσης, ασθενείς προχωρημένου σταδίου κατά TNM παρουσίασαν περισσότερες μεταλλάξεις στο μονοπάτι TP53/Κυτταρικός Κύκλος/Επιδιόρθωση DNA (p=0.031, χ^2). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε γονιδιακές μεταλλάξεις μεταξύ καπνιστών/μη καπνιστών και ασθενών με κατάχρηση ή όχι αιθυλικής αλκοόλης. Η παρουσία ανιχνεύσιμων μεταλλάξεων σε γονίδια του μονοπατιού TP53/Κυτταρικός Κύκλος/Επιδιόρθωση DNA στο περιφερικό αίμα και το αρνητικό HPV status συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου [7/13 (53.8%) vs. 2/21 (8.7%), p=0.005 και 3/10 (30%) vs. 18/22 (81.8%), p=0.013 αντίστοιχα].

Συμπεράσματα

Σε μια κοόρτη ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα, βρήκαμε αυξημένη συχνότητα γονιδιακών μεταλλάξεων στο μονοπάτι PI3K/PTEN/AKT σε p16+ ασθενείς. Η κατάχρηση καπνού και αιθυλικής αλκοόλης δεν σχετίζεται με μεταβολές στη συχνότητα γονιδιακών διαταραχών. Η παρουσία μεταλλάξεων σε γονίδια που σχετίζονται με το μονοπάτι TP53/Κυτταρικός Κύκλος/Επιδιόρθωση DNA στο περιφερικό αίμα συσχετίστηκε με την επιβίωση.

Παναγιώτα Οικονομοπούλου
Π.Γ.Ν. Αττικών
Email: giotoik@med.uoa.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Ο σχετιζόμενος με τον ιό HPV καρκίνος στοματοφάρυγγα αποτελεί μια ξεχωριστή ογκολογική οντότητα με διαφορετικά κλινικά και μοριακά χαρακτηριστικά από το καρκίνο κεφαλής και τραχήλου (ΚΚΤ) που σχετίζεται με την κατανάλωση καπνού και αιθυλικής αλκοόλης.
- Ο HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα εμφανίζεται σε νεότερους ασθενείς, παρουσιάζεται με μεγάλους κυστικούς τραχηλικούς λεμφαδένες και έχει καλύτερη πρόγνωση.
- Οι πιο συχνές μοριακές διαταραχές στο σχετιζόμενο με τον ιό HPV πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα είναι διαταραχές στο μονοπάτι PI3K/PTEN/AKT.
- Λίγες εργασίες αναφέρονται σε γενετικές διαταραχές ασθενών με HPV-σχετιζόμενο καρκίνο στοματοφάρυγγα και ταυτόχρονη κατάχρηση καπνού και αιθυλικής αλκοόλης.

ΜΕΘΟΔΟΙ

- Αναλύθηκαν δείγματα DNA 52 ασθενών με πλακώδη καρκίνο στοματοφάρυγγα από βιοψίες ιστού καθώς και δείγματα περιφερικού αίματος.
- Χρησιμοποιήθηκε η πλατφόρμα αλληλούχησης OncoDNA για την ανίχνευση γενετικών διαταραχών σε 313 γονίδια που σχετίζονται με τον καρκίνο. Τα γονίδια αυτά καταμετρήθηκαν σε 6 μονοπάτια (<https://reactome.org/>).
- Το HPV DNA status καθορίστηκε από την παρουσία HPV DNA η/και την ανίχνευση της πρωτεΐνης p16 με ανοσοϊστοχημεία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Από τους 52 ασθενείς, 14 (26.9%) ήταν HPV+/p16+, 6 (10.2%) ήταν HPV-/p16-, 5 (8.5%) ήταν HPV+/p16- και δύο (3.8%) ήταν HPV DNA-/p16+; 32 ασθενείς είχαν διαθέσιμο μόνο το p16 ή μόνο το HPV DNA status.
- Μεταλλάξεις στο μονοπάτι PI3K/PTEN/AKT ήταν πιο συχνές σε p16+ ασθενείς [6/11 (54.5%) vs. 0/9 (0%) σε p16-, p=0.014]
- Μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με το μονοπάτι TP53/Κυτταρικός Κύκλος/Επιδιόρθωση DNA ήταν πιο συχνές σε p16- ασθενείς [7/9 (77.8%) σε p16- vs. 4/11 (36.4%) σε p16+ ασθενείς, p=0.064].

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Ασθενείς προχωρημένου σταδίου κατά TNM παρουσίασαν περισσότερες μεταλλάξεις στο μονοπάτι TP53/Κυτταρικός Κύκλος/Επιδιόρθωση DNA (p=0.031, χ^2).
- Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε γονιδιακές μεταλλάξεις μεταξύ καπνιστών/μη καπνιστών και ασθενών με κατάχρηση ή όχι αιθυλικής αλκοόλης.
- Η παρουσία ανιχνεύσιμων μεταλλάξεων σε γονίδια του μονοπατιού TP53/Κυτταρικός Κύκλος/Επιδιόρθωση DNA στο περιφερικό αίμα και το αρνητικό HPV status συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου [7/13 (53.8%) vs. 2/21 (8.7%), p=0.005 και 3/10 (30%) vs. 18/22 (81.8%), p=0.013].

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

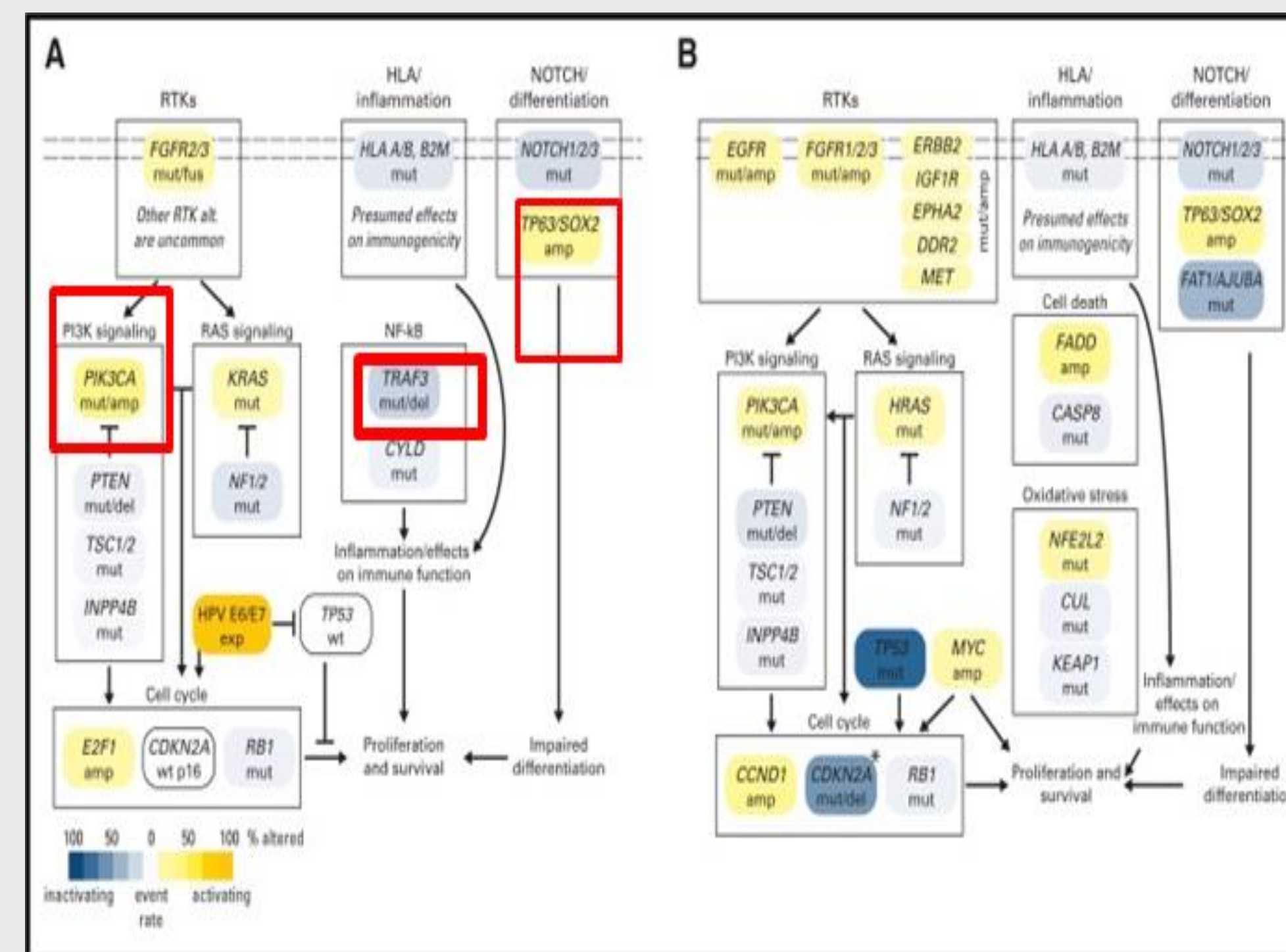
- Στη δικής μας κοόρτη βρέθηκε αυξημένη συχνότητα γονιδιακών μεταλλάξεων στο μονοπάτι PI3K/PTEN/AKT, όπως στη διεθνή βιβλιογραφία.
- Η κατάχρηση καπνού και αιθυλικής αλκοόλης δεν σχετίζεται με μεταβολές στη συχνότητα γονιδιακών διαταραχών.
- Η κλινική σημασία της παρουσίας μεταλλάξεων του TP53/γονιδίων επιδιόρθωσης του DNA με τη ολική επιβίωση θα πρέπει να επιβεβαιωθεί σε μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε μια κοόρτη ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα στοματοφάρυγγα, βρήκαμε αυξημένη συχνότητα γονιδιακών μεταλλάξεων στο μονοπάτι PI3K/PTEN/AKT σε p16+ ασθενείς. Η παρουσία μεταλλάξεων σε γονίδια που σχετίζονται με το μονοπάτι TP53/Κυτταρικός Κύκλος/Επιδιόρθωση DNA στο περιφερικό αίμα συσχετίστηκε με την επιβίωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Chung CH et al. Ann Onc 26:1216-1223,2015
- Hayes D et al J Clin Oncol. 2015 Oct 10; 33(29): 3227–3234



Εικόνα 1. Μοριακό προφίλ HPV+ και HPV- KKT. Adapted from Hayes et al, JCO 2015

Parameter	Value	P16 (-)	P16(+)	P value
Age	Mean	60.52	57.66	0.323
Sex	Female	3 (23.1%)	4 (22.2%)	0.642
	Male	10 (76.9%)	14 (77.8%)	
Alcohol	No	5 (45.5%)	8 (50%)	1
	Yes	6 (54.5%)	8 (50%)	
	No	1 (9.1%)	6 (37.5%)	
Tobacco use	Yes	10 (90.9%)	10 (62.5%)	0.183
	No	1 (10.2%)	2 (12.5%)	
HPV	Negative	6 (10.2%)	2 (3.8%)	0.023
	Positive	5 (8.5%)	14 (26.9%)	
PI3K/PTEN/AKT mutations	WT	9 (100%)	0 (0%)	0.014
	Mutated	5 (45.5%)	6 (54.5%)	
TP53/Cell repair	WT	2 (22.2%)	7 (63.6%)	0.064
	Mutated	7 (77.8%)	4 (36.4%)	
RTKs-RAS-RAF	WT	9 (100%)	9 (81.9%)	0.479
	Mutated	0 (0%)	2 (18.2%)	
Chromatin organization	WT	5 (55.6%)	9 (81.8%)	0.336
	Mutated	4 (44.4%)	2 (18.2%)	
Transcription modification - Signal Transduction	WT	3 (33.3%)	5 (45.5%)	0.670
	Mutated	6 (66.7%)	6 (54.5%)	
Metabolism	WT	6 (75%)	6 (60%)	0.638
	Mutated	2 (25%)	4 (40%)	

Πίνακας 1. Η παρουσία μεταλλάξεων στα γονίδια TP53/DNA repair σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου.