



KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA HPV'NİN ROLÜ VE KARSİNOGENEZ AÇISINDAN P53 VE BCL-2 İLE İLİŞKİSİ

Ruksan ELAL¹, Arsenal SEZGİN ALİKANOĞLU², Dinç SÜREN²,
Mustafa YILDIRIM³, Nurullah BÜLBÜLLER⁴, Cem SEZER²

Keşan Devlet Hastanesi, Patoloji Kliniği, EDİRNE¹
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, ANTALYA²
Gaziantep Medical Park Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, GAZİANTEP³
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Kliniği, ANTALYA⁴

Giriş-Amaç:

- HPV, kanser gelişiminde rolü kanıtlanmış bir DNA virüsü
- Servikal ve anogenital kanserler +++
- Baş-boyun, oral kavite, özofagus, meme, mesane, akciğer, deri
- Kolorektal kanserler???
- Bu çalışma, kolorektal kanserler ile HPV ilişkisi yanı sıra HPV'nin karsinogenez açısından apoptozda görevli bir tümör supresör gen olan p53 ve anti-apoptotik bcl-2 onkoproteini ile ilişkisini araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir



Materyal-Metod:

- 2008-2013 yıllarında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde kolorektal adenokarsinom tanısı alan 74 olgu dahil edildi
- Kontrol grubu olarak;
 - Çeşitli nedenlerle kolektomi uygulanmış, kolorektal karsinom açısından sağlıklı 25 olgu seçildi
- Ek olarak;
 - 74 kolorektal kanser hastasınının içinden randomize seçilmiş 25 olgunun tümör dışı normal mukoza örnekleri değerlendirildi

- Seçilen parafin bloklardan elde edilen örneklerle HPV DNA analizi (CFX96 real time PCR sistemi) + p53 ve bcl-2 (immünohistokimya) çalışıldı

(p53 kullanıma hazır formda fare monoklonal antikoru, clone: DO-7, RTU, Novocastra, Newcastle Upon Tyne NE12 8EW, United Kingdom;
Bcl-2 likit konsantre formda fare monoklonal antikoru, clone100/D5, 1:80, Novocastra, Newcastle Upon Tyne NE12 8EW, United Kingdom)

- 19 yüksek risk grubu HPV → Tip 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82

9 düşük risk grubu HPV → Tip 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70

- Olguların demografik (yaş, cinsiyet), histomorfolojik özellikleri (tümör lokalizasyonu, grade, evre) kaydedildi

- İstatistiksel analizler SPSS for Windows 15.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Anlamlı p değeri 0,05 olarak kabul edildi



		Hasta Sayısı (%)
Cinsiyet		
Kadın		28 (%37.8)
Erkek		46 (%62.2)
Lokalizasyon		
Çekum		5 (%6.8)
Sağ kolon		15 (%20.3)
Transvers kolon		2 (%2.7)
Sol kolon		3 (%4)
Sigmoid kolon		23 (%33.1)
Rektum		26 (%35.1)
Grade		
Düşük		65 (%87.8)
Yüksek		9 (%12.2)
Evre		
I		3 (%4.1)
II		24 (%32.5)
III		33 (%44.5)
IV		14 (%18.9)

Kontrol grubu;

- 20 (%20.2) iskemi, 4 (%4.1) divertikülit, 1 (%1) travma
- Ortalama yaş 66.1 (range 33-89)
- 12 (%48) kadın, 13(%52) erkek

		Normal Mukoza		Toplam
		HPV (+)	HPV (-)	
Tümör örneği	HPV (+)	0	1	1
	HPV (-)	2	22	24
Toplam		2	23	25

- En sık saptanan HPV tip 56 (vakaların 4'ünde (% 66.6))
- Hasta ve kontrol grubunda, HPV ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmadı (p:0.104, p:0.106, p:0.129, p:0.066)
- Hasta grubunda, HPV ile tümör lokalizasyonu, grade ve evre arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.809, p:0.342, p:0.722)
- HPV ile p53 ve Bcl-2 arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.987, p:0.355)

Tartışma

- Literatürde 1987-2014 yılları arasında HPV enfeksiyonu ile kolorektal karsinogenez ilişkisini araştıran 46 çalışma
- 17 Çalışmada kolorektal kanser örneklerinde HPV (-), 29 çalışmada değişen oranlarda (%2-%84) HPV pozitifliği (14'ünde istatistiksel analiz (+)), 11 çalışmada HPV ile kolorektal kanserler arası ilişki anlamlı, 3 çalışmada ilişki yok

HPV- Yöntem ilişkisi

- 36 çalışmada PCR (en sık nested PCR)
- Real time PCR sistemi ile analiz edilen 2 çalışma
 - *Burnett-Hartman ve ark. (Burnett-Hartman AN, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012;22:317–9) →555 kolorektal kanser hastasının %2'sinde HPV(+), $p>0,05$ -HPV ile kolorektal kanser ilişkisini değerlendiren hasta sayısı bakımından en kapsamlı çalışma-
 - *Snietura ve ark. (Snietura M, J Biol Regul Homeost Agents 2012;26:757–62) → 40 kolon adenokarsinomu, 10 adenom örneğinde HPV (-)

HPV- lokalizasyon ilişkisi

- Çoğu çalışmada ilişki yok,
Bazı çalışmalarda rektumdan proksimale doğru HPV sıklığı ↓
(anogenital bölgeden retrograd viral transmigrasyon?)
- Bu alışmada HPV DNA (+) rneklerin 3' (%50) rektum, 1'i (%25) sigmoid olmak üzere 2/3' distal kolon yerleşimli

HPV-p53 ilişkisi

- Kolon tümörlerinde HPV ile p53 ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada HPV (+) tümörlerde P53 gen mutasyon sıklığı anlamlı olarak düşük saptanmış (**Buyru N, Oncol Rep 2003 Nov-Dec; 10(6): 2089-92**)
- PCR yöntemi ile gerçekleştirilen bu çalışmadan farklı olarak immünohistokimyasal yöntem uygulanan bizim alışmamızda HPV ile p53 arasında anlamlı ilişki yoktu (p:0.987)

HPV-Bcl-2 ilişkisi

- HPV'nin p53 tümör supresör geni üzerindeki etkileri geniş oranda kabul görmekle birlikte, halen HPV ile Bcl-2 ve apoptoz ilişkisini değerlendiren yeterli çalışma yok
- Bir çalışmada HPV 16'da E6 ekspresyonunun anti-apoptotik bir protein olan Bcl-2 'de artışa neden olacağı belirtilmiş (Qiong C, Arch Gynecol Obstet 2013; 287:541–548)
- Bizim hasta grubumuzda HPV ile Bcl-2 arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p:0.355)

Kontrol grubu???

- Literatürde HPV ile neoplastik olmayan benign kolorektal bölge hastalıklarının ilişkisini araştıran çalışmalar yok denecek kadar azdır
- HPV ile kolorektal neoplazilerin ilişkisinin araştırıldığı bazı yayınlarda sağlıklı kontrol grubu olarak seçilen örneklerde değişen oranlarda (%1.25-33) HPV DNA saptanmış ancak örneklerin hangi hasta gruplarından elde edildiği ayrıntılı olarak belirtilmemiştir
- HPV, prevalansı coğrafi farklılıklar göstermekle birlikte sık rastlanan bir enfeksiyon ajanıdır
- Çoğu enfekte insanda HPV kendiliğinden geriler veya sessiz enfeksiyon yapar, semptom vermez



- Seksüel aktivite; servikal, anal, orofarengeal kanserler gibi genital kanserlerde HPV bulaşının major yolu
- Ancak direk enfeksiyonun görülmediği akciğer, prostat, meme gibi bölgelerde de HPV DNA saptanması ve infantlarda ve seksüel aktivitede bulunmamış üniversite öğrencilerinde HPV enfeksiyonu varlığı → seksüel geçişten başka yollar??

- Çeşitli çalışmalarda, genital HPV enfeksiyon hastalarının periferel kan mononükleer hücrelerinde (PKMH), servikal kanser hastalarının periferel kanında, baş-boyun skuamöz hücreli karsinom hastalarının serum veya plazmasında, ek olarak sağlıklı donörlerden elde edilen periferel kan lenfositlerinde HPV DNA (+)
- Bir diğer çalışmada ise, E6 onkoproteini HPV 16 DNA (+) kolorektal tümörlerde tümörü infiltre eden lenfositlerde, fibroblastlarda ve endotelial hücrelerde de (+) bulunmuştur
(Chen AC, J Med Virol 2009; 81: 1792-6)

- Bu alışmalar PKMH'nin doku inflamasyonuna doğru göç ederek mikroorganizmayı doku veya kan dolaşımından aldığını savunmakta ve diğer organlardaki epitelyal hücrelerde HPV enfeksiyonu ve yayılımında PKMH'de saptanan HPV DNA'nın sorumlu olduğunu desteklemektedir
- Biz kontrol grubumuzdaki bu HPV oranlarının önceki çalışmalar ışığında hasarlı dokuya göç eden PKMH ya da zedelenmiş endotelyal hücrelere bağlı olabileceğini düşünüyoruz

Sonuç

- Kolorektal adenokarsinomlar için enfeksiyöz etyolojinin tanımlanması hastalığın biyolojisini anlamada, tanı ve tedavide yeni yollar saptanmasında radikal bir değişikliğe neden olacaktır
- Bazı çalışmalarda HPV ile kolon kanseri arasında ilişki saptanmış ancak bunlarda kontaminasyon, yalancı pozitiflik, coğrafik farklılıklar ve kullanılan metodlardaki varyasyonlar gibi nedenler dışlanmamıştır
- Bu çalışmada, literatürde real time PCR ile gerçekleştirilen 2 çalışma ile benzer olarak HPV ile kolorektal kanserler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir
- HPV ile apoptozda görevli bir tümör supresör gen olan p53 ve anti-apoptotik bcl-2 onkoproteini arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır

...Teşekkürler

