Derleme / *Review*

DOI: 10.4274/uob.556

Bulletin of Urooncology 2017;16:92-94

İnsan Papilloma Virüsü ve Mesane Kanseri İlişkisi

Relationship Between Human Papilloma Virus and Bladder Cancer

Dr. Osman İnci[1], Dr. Ebru Taştekin[2], Dr. Hakan Akdere[1]

[1]*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye*
[2]*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye*

Öz

İnsan papilloma virüsü (HPV), 170'ten fazla tipi bulunan bir DNA virüsüdür. HPV cinsel bulaşan enfeksiyonlar arasında en yaygın olanıdır ve dünya kanser yükünün %10 kadarının HPV enfeksiyonuna bağlı olduğu sanılmaktadır. Virüsün bazı subgruplarının yaptığı prekanseröz lezyonların invaziv karsinomlara dönüştüğü, serviks, vulva, orofarenks, anüs ve penis kanser etiyolojisindeki yeri bilinmektedir. Anogenital bölgede gözlenen kondilomların üretra, mesane ve üreterde de görüldüğü olgular yayınlanmıştır. Mesane kanseri patogenezindeki yeri ise tartışmalıdır. Yapılan son çalışmalar HPV ile mesane kanseri arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Mesanenin skuamöz hücreli karsinomlarının zemininde kondilomların varlığı gösterilmiştir. Bu derlemede literatür eşliğinde HPV-ürotelyal karsinom ve mesanenin skuamöz hücreli karsinomu ilişkisi değerlendirilmeye çalışıldı.

Anahtar Kelimeler: Ürotelyal karsinom, skuamöz hücreli karsinom, insan papilloma virüs enfeksiyonu

Abstract

Human papilloma virus (HPV) is a DNA virus with more than 170 types. HPV is the most common sexually transmitted infection and 10% of the world's cancer burden is thought to be HPV infection-related. It is known that precancerous lesions caused by some subgroups of this virus transformed into invasive carcinoma, and its place in etiology of cervix, vulva, oropharynx, anus and penile cancer is also well-known. Cases have been published where condyloma are seen not only in anogenital region, but also in urethra, bladder and ureter. However, their role in bladder cancer pathogenesis is questionable. Recent studies showed that HPV and bladder cancer are associated. Condyloma was identified to be in the development of squamous cell carcinoma of the bladder. In this review, the relationship between HPV-urothelial cancer and squamous cell carcinoma of the bladder is examined with references to the literature.

Keywords: Urothelial carcinoma, squamous cell carcinoma, human papilloma virus infection

Giriş

Mesane kanseri, dünya genelinde erkeklerde 7. kadınlarda ise en sık 17. sırada gözlenen kanser türü olup ciddi morbidite ve mortalite ile seyretmektedir. Ürogenital tümörler arasında prostat kanserinden sonra ikinci sıradadır. Dünya kanser yükünün %10'unda insan papilloma virüs (HPV) enfeksiyonuna bağlı olduğu sanılmaktadır. Yoğun araştırmalara karşın mesane kanseri etiyopatogenezinde HPV'nin rolü ile ilgili veriler hala tartışmalıdır. Papilloma virüs ailesinden bir DNA virüsü olan HPV, mesanenin bazı ürotelyal ve skuamöz hücreli karsinomlarında gösterilmiştir (1,2). Çalışmalarda mesane karsinomlarında gösterilen HPV oranları %0-100 arasında değişmekte olup HPV'nin tümör patogenezindeki rolü de henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (3).

İnsan Papilloma Virüs Enfeksiyonu

HPV diğer papilloma virüsler gibi sadece deri veya mukozal membranların keratinositlerinde etkili enfeksiyonlar oluşturur (4,5). Literatürde tanımlanan 170'ten fazla tipi olup bunlardan 40 kadarı tipik olarak cinsel temasla geçiş gösterir ve anorektal bölgede enfeksiyonlar oluşturur. Subklinik enfeksiyonlar persistan kaldığında (%5-10), invaziv kansere dönüşebilecek prekanseröz lezyonların gelişimi için de risk faktörüdür (6). HPV'nin diğer virüslere oranla kanserle ilişkisinin daha fazla olduğu ortaya konmuştur ve yılda 500,000 yeni kanser olgusunun nedeni olarak bildirilmektedir (7,8).

HPV, kanser oluşturma risklerine göre 3 alt tipe ayrılır. Bunlardan yüksek riskli onkojenik grup HPV tip 16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59-68-73 ve 82 olarak sınıflandırılmıştır (9). Yüksek riskli grubun karsinom ve displazi ile ilişkisi saptanmıştır. Orta riskli HPV tipleri, hafif-orta dereceli displastik lezyonlarda, karsinomalara oranla daha sık gözlenir (10). Düşük onkojenik riskli grup kondilomlarda ve düşük dereceli servikal intraepitelyal neoplazide görülür (9). Servikal kanserlerin yaklaşık %70'ine yüksek risk grubunda yer alan HPV 16 ve 18 tiplerinin neden olduğu bilinmektedir (11). Serviks, vulva ve vajinanın, prekanseröz ve kanseröz lezyonlar için HPV önemli etken olarak bilinmektedir (12). Bununla beraber yüksek riskli HPV enfeksiyonunun diğer bazı malignitelerle birlikteliği de gösterilmiştir. Bunların başlıcaları orofarenks, penis ve anüs kanserleridir (13).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Osman İnci, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye
E-mail: drosmaninci@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-2209-2853
Geliş Tarihi/Received: 30.11.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.11.2015

©Telif Hakkı 2017 Üroonkoloji Derneği / Üroonkoloji Bülteni Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır

Yüksek risk grubu HPV tipleri onkojenik aktivitesini E6 ve E7 onkoproteinleri ile sağlar (14). E6 *p53* genini, E7 ise *pRb* genini inaktive ederek karsinogenezin gelişmesine neden olmaktadır (7,15).

İnsan Papilloma Virüsü ve Üriner Sistem

Üretra, mesane ve üreterde izlenen kondiloma aküminata lezyonları histomorfolojik olarak genital bölge lezyonlarına benzer özellikler göstermektedir. Üretranın virüs için bir rezervuar olabileceği düşünülmektedir. Temas ile bulaş sonucu sadece eksternal genitallerin değil, üretra ve mesanenin de etkilendiği görülmektedir (16).

Erkeklerde HPV enfeksiyonunu en sık dış genital bölgede, genellikle glans, koroner sulkus, prepisyum ve penil şaftta yerleşir (8). Giuliano ve ark. (17) 463 hasta üzerinde yaptığı çalışmasında HPV lezyonlarını sırasıyla penil şaft (%49,9), glans (%35,8), skrotum (%34,2), perianal bölge (%20), anal kanal (%17,6), üretra (%10,1) olarak bildirmektedir. Ayrıca semen (%5,3) ve nadiren de idrar örneğinde (%0,8) görüldüğü açıklanmıştır. Yapılan birçok çalışmada üriner sistemde, özellikle idrar örneklerinde HPV'ye rastlanmadığı da bildirilmiştir. Ancak HPV polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılmasından sonra idrar örneklerinde daha fazla saptanmaya başlanmıştır (7).

İnsan Papilloma Virüsü ve Mesane Kanseri

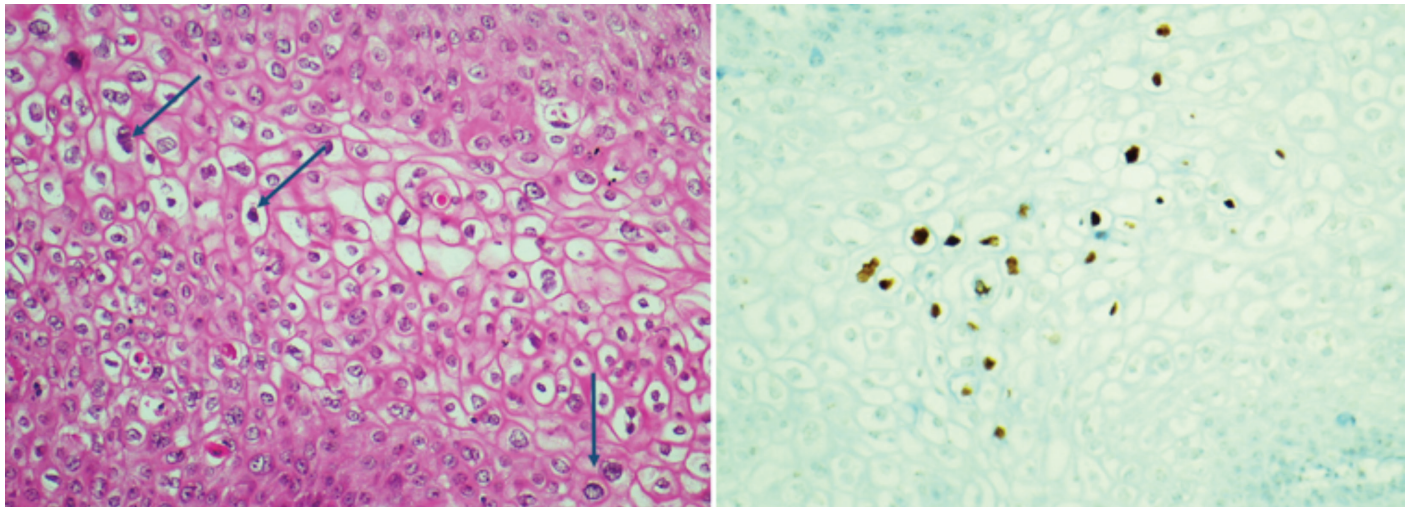
HPV enfeksiyonunun, üriner sistem kanseri etiyolojisindeki yeri net olarak gösterilememiş ve mesane kanseri gelişimine etkisi tartışılmaya devam etmektedir. Kondiloma aküminatalı erkeklerin mesane epitelinin HPV ile enfekte olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (18). Bazı olgularda üretra ve mesanede kondilomlar gözlenmiş, olgular epitelyal diferansiyasyon bağlamında izlenmiştir. Özellikle 1980 sonundan itibaren bu ilgi artmış ve pek çok çalışma yapılmıştır.

Kitamura ve ark. (19) Southern Blot analiz ile 10 mesane kanseri olgusunda HPV 16 saptamışlar ve HPV'nin mesane kanseri etiyolojisinde rol alabileceğini tartışmaya açmışlardır. HPV mesane kanseri ilişkisini ortaya koymak için 50'den fazla çalışma yapılmış; 2011 yılında Li ve ark. (2) yaptığı meta-analizde mesane kanserli hastalarda HPV prevalansı %16,88 olarak saptanmış ve bunların büyük çoğunluğu yüksek riskli HPV tipleridir (%15,8). Jimenez-Pacheco ve ark. (20) yaptıkları 21 çalışmanın meta-analizinde HPV mesane kanseri arasında ilişki saptamıştır (göreceli risk: %2,19). Kaya ve ark.'nın (21) çalışmasında mesane karsinomu ile HPV ilişkisi %3,3 olarak verilmiştir. Yavuzer ve ark.'nın (22) ise ürotelyal karsinom tanılı 70 olgu ve serviks karsinomlu 18 olguda PCR ile yaptıkları çalışmada HPV ürotelyal karsinomda görülmezken (%0) serviks karsinomu grubunda 15 olguda (%83,3) pozitif bulunmuştur (22).

HPV etkili mesane karsinomlarında genellikle skuamöz diferansiyasyon olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır. Kaynaklarda az sayıda HPV pozitif skuamöz hücreli karsinom olgusu sunulmuştur, immünsüpresyon (23) ve inatçı kondilomatöz enfeksiyon gibi özel durumlarda virüsün mesanede onkojenik aktivite sergileyebileceği bildirilmektedir (24,25). İmmünosüpresif tedavi alan ya da persistan kondilomları olan hastalardan gelişen mesane skuamöz hücreli karsinomların kondilom zemininde geliştiği bildirilmiştir (26,27).

HPV enfeksiyonunda histopatolojik olarak; papiller yapılanma gösteren hiperplastik epitelde hiperkeratoz, parakeratoz ve granüler hücre tabakasında belirginleşme gözlenir. Viral etkiye özgün koilosit adı verilen hücreler izlenir. Bu histolojik değişiklikler HPV'nin yapısal özellikleri nedeniyle oluşmaktadır (28). Etkilenen epitelde p16 pozitifliği izlenir. Resim 1'de kondilom olgusunda koilositler ve HPV pozitifliği gösterilmektedir.

Mesanenin ürotelyal ve skuamöz hücreli karsinomlarında immünohistokimyasal olarak HPV pozitifliği gösterilebilse de *in situ* hibridizasyon yöntemi daha duyarlıdır (29). Bunun yanı sıra PCR'de altın standart olarak kabul edilmektedir (30). PCR ve *in situ* hibridizasyonun birlikte kullanımı en kesin tanı yöntemidir. Mesane kanserli hastalarda yapılan incelemelerde en sık HPV tipinin 16 olduğu, tip 18'in de benzer sıklıkta saptandığı görülmüştür (31). HPV tip 16 ve 18 diğer karsinomlarda da önemli etken olarak bilinmektedir.



Resim 1. Mesanede izlenen kondiloma aküminata (verrü) olgusu, papillomatöz hiperplazi ve akantozis izlenen lezyonda karakteristik olarak koilositik atipi gösteren hücreler izlenmektedir (ok) (hemotoksilen-eozin x400), insan papilloma virüsü ile enfekte hücrelerde immünohistokimyasal olarak pozitif reaksiyon izlenmiştir (insan papilloma virüs antikoru x400)

Sonuç

Yapılan çalışmalar sonucunda mesane kanseri ile HPV arasında ilişki olduğu görülmektedir. Ancak servikal kanser etiyolojisinde etkin rol oynayan HPV'nin, mesane kanseri üzerine etkisi %0-20 arasındadır. Bu farklılıklar çalışmaların yapıldığı popülasyonlardaki HPV prevalanslarıyla ilgili olabilir. Geçmiş dönemde yapılan çalışmalarda ilişkisi görülen mesane kanseri HPV birlikteliğinin ortaya konması için geniş ve farklı popülasyonları içine alan çalışmalar yapılması gerekir. Ayrıca HPV tip 16 ve 18 enfeksiyonu tanısı almış olguların dikkatle izlenmesi, hastaların riskler açısından bilgilendirilmesinin de önemi açıktır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: O.İ., Dizayn: O.İ., E.T., Analiz veya Yorumlama: O.İ., E.T., Literatür Arama: O.İ., H.A., E.T., Yazan: O.İ., H.A., E.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Blochin EB, Park KJ, Tickoo SK, et al. Urothelial carcinoma with prominent squamous differentiation in the setting of neurogenic bladder: role of human papillomavirus infection. Mod Pathol 25:1534-1542.
2. Li N, Yang L, Zhang Y, et al. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis. J Infect Dis 2011;204:217-223.
3. Anwar K, Naiki H, Nakakuki K, Inuzuka M. High frequency of human papillomavirus infection in carcinoma of the urinary bladder. Cancer 1992;70:1967-1973.
4. Stanley MA, Winder DM, Sterling JC, Goon PK. HPV infection, anal intra-epithelial neoplasia (AIN) and anal cancer: current issues. BMC Cancer 2012;12:398.
5. "Human papillomavirus (HPV)". World Health Organization. April 13, 2015. Retrieved 2015-07-06.
6. Goldstein MA, Goodman A, del Carmen MG, Wilbur DC. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 10-2009. A 23-year-old woman with an abnormal Papanicolaou smear. N Engl J Med 2009;360:1337-1344.
7. Javier RT, Butel JS. The history of tumor virology. Cancer Res 2008;68:7693-7706.
8. Hoory T, Monie A, Grawitt P, Wu TC. Molecular epidemiology of human papillomavirus. J Formos Med Assoc 2008;107:198-217.
9. Chaturvedi Anil, Gillison ML. Human Papillomavirus and Head and Neck Cancer. In: Olshan AF. Epidemiology, Pathogenesis, and Prevention of Head and Neck Cancer 1st ed. New York: Springer; 2010. p. 1471-1472.
10. Motoyama S, Ladines-Llave CA, Luis Villanueva S, Maruo T. The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis. Kobe J Med Sci 2004;50:9-19.
11. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12-19.
12. Kurman RJ, Ronnett BM, Sherman ME, Wilkinson EJ. Human papillomavirus: biology and clinical importance. In: Tumors of the Cervix, Vagina, and Vulva. AFIP Atlas of Tumor Pathology. 4th ed. series. Silver Spring, MD: ARP Press; 2010. p. 23-58.
13. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010;14:24-35.
14. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. Am J Pathol 2001;159:1211-1218.
15. Buitrago-Perez A, Garaulet G, Vazquez-Carballo A, et al. Molecular signature of HPV-Induced carcinogenesis: pRb, p53 and Gene Expression Profiling. Curr Genomics 2009;10:26-34.
16. Gutiérrez J, Jiménez A, de Dios Luna J, et al. Meta-analysis of studies analyzing the relationship between bladder cancer and infection by human papillomavirus. J Urol 2006;176:2474-2481.
17. Giuliano AR, Nielson CM, Flores R, et al. The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for human papillomavirus (HPV) detection: the HPV detection in men study. J Infect Dis 2007;196:1146-1152.
18. McLaughlin-Drubin ME, Münger K. Oncogenic activities of human papillomaviruses. Virus Res 2009;143:195-208.
19. Kitamura T, Yogo Y, Ueki T, et al. Presence of human papillomavirus type 16 genome in bladder carcinoma in situ of a patient with mild immunodeficiency. Cancer Res 1988;48:7207-7211.
20. Jimenez-Pacheco A, Exposito-Ruiz M, Arrabal-Polo MA, Lopez-Luque AJ. Meta analysis of studies analyzing the role of human papillomavirus in the development of bladder carcinoma. Korean J Urol 2012;53:240-247.
21. Kaya H, Kotiloğlu E, Ekincioğlu G ve ark. İn situ hibridizasyon yöntemiyle mesane karsinomlarında HPV Taraması. Türk Patoloji Dergisi 2001;16:13-14.
22. Yavuzer D, Karadayi N, Salepci T, et al. Role of human papillomavirus in the development of urothelial carcinoma. Med Oncol 2011:28:919-923.
23. Maloney KE, Wiener JS, Walther PJ. Oncogenic human papillomaviruses are rarely associated with squamous cell carcinoma of the bladder: evaluation by differential polymerase chain reaction. J Urol 1994;151:360-364.
24. Brüske T, Loch T, Thiemann O, et al. Panurothelial condyloma acuminatum with development of squamous cell carcinoma of the bladder and renal pelvis. J Urol 1997;157:620-621.
25. Lagwinski N, Thomas A, Stephenson AJ, et al. Squamous cell carcinoma of the bladder: a clinicopathologic analysis of 45 cases. Am J Surg Pathol 2007;31:1777-1787.
26. Guo CC, Fine SW, Epstein JI. Noninvasive squamous lesions in the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 29 cases. Am J Surg Pathol 2006;30:883-891.
27. Botella E, Burgues O, Navarro S, et al. Warty carcinoma arising in condyloma acuminatum of urinary bladder: a case report. Int J Surg Pathol 2000;8:253-259.
28. Krawczyk E, Suprynowicz FA, Liu X, et al. Koilocytosis: a cooperative interaction between the human papillomavirus E5 and E6 oncoproteins. Am J Pathol 2008;173:682-688.
29. Kelesidis T, Aish L, Steller MA, et al. Human papillomavirus (HPV) detection using in situ hybridization in histologic samples: correlations with cytologic changes and polymerase chain reaction HPV detection. Am J Clin Pathol 2011;136:119-127.
30. Kösel S, Burggraf S, Mommsen J, et al. Type-specific detection of human papillomaviruses in a routine laboratory setting--improved sensitivity and specificity of PCR and sequence analysis compared to direct hybridisation. Clin Chem Lab Med 2003;41:787-791.
31. Westenend PJ, Stoop JA, Hendriks JG. Human papillomaviruses 6/11, 16/18 and 31/33/51 are not associated with squamous cell carcinoma of the urinary bladder. BJU Int 2001;88:198-201.