

THE ROLE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUSES IN ETIOLOGY OF THE BLADDER CANCER

GÜMÜŞ, B.* , LEKİLİ, M.** ATEŞÇİ, Z.Y.,*** ŞENGİL, Z.A.,* TEMELTAŞ, G.* BÜYÜKSU, C.

ÖZET

Mesane kanseri erkeklerde tüm kanserlerin yaklaşık % 6'sını, kadınlarda ise yaklaşık % 2'sini oluşturmaktadır. Sigara, kronik paraziter enfeksiyonlar, endüstriyel maddeler bilenen önemli risk faktörleridir. Özellikle HPV tip 16, 18 ve 33'ün invaziv squamöz hücreli karsinoma gelişiminde anlamlı olarak yüksek bir riski olduğu saptanmıştır. Biz bu çalışmamızda mesane kanseri etiolojisinde HPV'nin olası yerini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmada postoperatif patolojik incelemelerle histolojik olarak tanısı kanıtlanmış olan 50 adet mesane kanserli hastanın parafin blokları incelendi. Bu incelemede genetik olarak nonradyoaktif nükleik asid probu kullanılan süpersensitif ISH tarama sistemi (ISH insitu hibridizasyon) ile HPV varlığı araştırıldı.

Mesane kanserlerinin etiolojik çalışmalarında HPV özellikle tip 16, 18 ve 33'ün yüksek riski olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hiçbir doku materyalinde HPV varlığı saptanamamıştır. HPV'nin mesane kanseri etiolojisindeki rolü üzerinde daha çok araştırma yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

ABSTRACT

Carcinoma of the urinary bladder is accounting for approximately 6 % of all cancers in male patients and approximately 2 % of all cancers in female patients. Several risk factors are industrial exposure, chronic parasitic bladder infections and smoking. High risk HPV (types 16, 18 and 33) has been associated with a significant increase in the development of an invasive squamous cell carcinoma. In this presented study, we purposed to search the possible role of HPV in etiology of the urinary bladder cancer.

This study, 50 patients whose postoperative pathologic specimen was proved to be bladder cancer, were included and their paraffin blocks were taken. In this investigation with a supersensitive ISH screening system (ISH insitu hybridisation) in which genetically a nonradioactive nucleic acid probe is used, the evidence of HPV was searched.

In etiologic investigations of bladder cancer, HPV type 16, 18, 33 were determined to have higher risks. In our study, HPV was not found in specimens. We think that the role of HPV in bladder cancer etiology must be studied more.

ANAHTAR KELİMELER: Human Papilloma virüs, mesane kanseri, etyoloji.

KEY WORDS: Human papilloma virus, bladder cancer, etiology.

Dergiye geliş tarihi: 27.10.1998

Yayına kabul tarihi: 28.1.1999

* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, / MANİSA

** Eşrefpaşa Belediye Hastanesi, / İZMİR

*** Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, / MANİSA

GİRİŞ

Mesane kanseri erkeklerdeki kanserlerin yaklaşık % 6'sını, kadınlarda ise yaklaşık % 2'sini oluşturmaktadır¹. Sigara, mesanenin kronik paraziter enfeksiyonları, endüstriyel maddeler bilinen en önemli risk faktörleridir².

Human papilloma virüs (HPV)lerin anogenital, deri, ororespiratuar ve gastrointestinal sistem neoplazmlarında muhtemel rolü olduğu gösterilmiştir³. Tüm papovavirüslerde immünohistokimyasal tekniklerle saptanabilen ve benzer yapıda antijenik özellik gösteren major kapsid proteinini mevcuttur⁴.

HPV'ler benign ve malign olaylarla birlikte^{5,6}. HPV tip 6-11 sıklıkla benign (kondiloma akuminatum gibi) lezyonlarla, tip 16-18'in genital karsinomalarla daha sık ilişkili olduğu bulunmuştur. Diğer tiplerin [31, 33, 35, 39, 45, 51, 52] bazılarının da intraepitelyal neoplazi veya karsinomlarla birlikte olabildiği rapor edilmiştir^{5,6,7,8}. Özellikle HPV tip 16, 18 ve 33'ün invaziv squamöz hücreli karsinoma gelişiminde anlamlı olarak yüksek bir riske sahip olduğu saptanmıştır⁹.

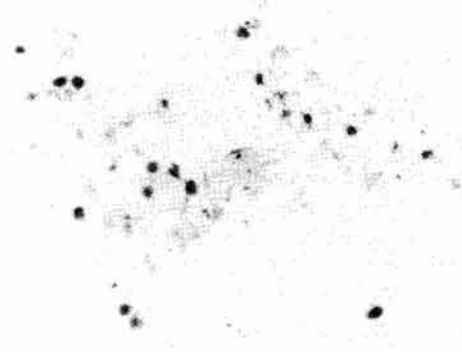
Biz bu çalışmamızda mesane kanseri etiolojisinde HPV'nin olası yerini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL – METOD

Bu çalışmada 50 mesane kanserli (15'i kadın, 35'i erkek) hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 57 (41-73) idi. Hastaların hepsi transuretral rezeksiyon uygulanmış hastalardı; hepsinde postoperatif alınan spesmenlerin patolojik incelenmesi sonucu transisyonel hücreli karsinom (TCC) tanısı kesinleştirildi.

Çalışmada tüm hastaların patolojik parafin blokları incelendi. İnceleme genetik laboratuvarı tarafından yapıldı. İncelemede nonradyoaktif nükleik asid probu kullanılan süpersensitif ISH (insitu hibridizasyon) tarama sistemi ile spesmenlerde HPV varlığı araştırıldı. Preperatların hibridizasyon işlemleri ticari HPV DNA problemleri (Biogenex USA) kullanılarak yapılmıştır. Dehidratasyon işlemlerinde % 75-95-100 etil alkol kullanılmıştır, uygulamalar arasında fosfat tampon solusyonu (130 mmol/L sodyum klorid, 7

mmol/L sodyum asit fosfat, 3 mmol/monosodyumasit fosfat, pH: 7.2-7.4) kullanılmıştır. Hibridizasyon işlemi için 10 µl HPV DNA probu mikroskopik preparatlara damlatılmış, lamelle kapatılmış, 90 °C'de 2 dakika bekletilmiş ve 37 °C'de 10-16 saatlik inkübasyondan sonra ışık mikroskopunda incelenmiştir. HPV tiplerinin belirlenmesi için HPV tip 6, 11, 16 ve 18 problemleri kullanılmıştır.



Resim : Prostat kanserinde HPV(+) görünüm

SONUÇLAR

Mesane kanserli 50 hastanın parafin bloklarında yapılan patolojik değerlendirmede hastaların hepsi mesane TCC idi. Preperatların 12 tanesi grade-1, 29 tanesi grade-2, 9 tanesi grade-3 idi. Nonradyoaktif nükleik asit probu kullanılan ISH tarama testi ile bu spesmenler incelendi. 50 hastanın hiçbirinin mesane tümörü doku kesitlerinde HPV varlığına ait pozitif bir bulgu saptanamadı.

TARTIŞMA

Mesane kanserlerinin etiolojik çalışmalarında HPV, özellikle de tip 16, 18 ve 33'ün yüksek riski olduğu gösterilmiştir¹⁰. Son yıllarda da mesane kanser dokusunda, normal mesane dokusunda ve erkek üretra kanserlerinde çeşitli HPV tiplerini değerlendirmeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır (10-20). Bu çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde % 0-100 arasında çok farklı sonuçlar elde edilmiştir.

İlk kez 1987'de Bryant ve ark. tarafından mesane kanserlerinin % 14'ünde HPV strüktürel antijeni saptanmıştır²¹. Southern blot hibridizasyon yöntemini kullanarak, Kitumara ve ekibinin inceledikleri 10 mesane tümöründe HPV tip 16 DNA'sını göstermişlerdir¹¹. Yine Bryant ve ark.'nın insitu hibridizasyon yöntemiyle mesane TCC'lu hastaların % 16'sında HPV tip 16 ve 18 saptamışlardır¹². Shibutani ve ark. ise southern blot yöntemiyle mesane TCC'unda HPV'nin tiplerini araştırmışlar; ve hastaların % 20'sinde pozitif bulgular rapor etmişlerdir¹³. Anwar ve ark. mesane kanser dokusunda % 81; normal mesane dokusunda ise % 33 oranında HPV saptamışlar¹⁰. Agliano ve ark. da 46 TCC'lu hastanın spesmenlerinin 23'ünde yüksek riskli olarak HPV tip 16 ve 18'i saptamışlar; normal mesane dokusunda ise HPV bulamamışlardır¹⁸.

Tüm bu araştırmacıların birleştiği nokta, HPV enfeksiyonunun mesane için malign transformasyon riski taşıyabileceği görüşüdür.

Tam aksine görüşler ve sonuçlar da mevcuttur. Chetsanga ve ekibi 44 TCC'lu hastanın sadece birisinde HPV varlığını saptayabilmiştir¹⁶. Benzer şekilde Chang ve ark.'nın ISH yöntemiyle yaptıkları çalışmalarında 108 TCC'lu hastanın mesane spesmenlerinin hiçbirinde HPV fragmanları izole edilememiştir¹⁹. Noel ve ark.'nın 75 TCC'lu hastanın mesane doku kesitlerinde HPV prevalansını saptamak için yaptıkları incelemede sadece renal ve kardiak transplantasyon uygulanmış olan immünsüpre 2 hastada pozitif sonuç alınmıştır²⁰. Benzer şekilde Ludwig ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada da mesane kanseriyle HPV arasında bir ilişki saptanamamıştır²².

Bizin bu çalışmamızda da ISH tarama yöntemi kullanılarak 50 mesane TCC'lu hastanın parafin blokları incelendi; hiçbirinde HPV tip 6, 11, 16 veya 18'in varlığına ait pozitif bir bulguya rastlanmadı.

Ürogenital kanserlerin epidemiyolojisi hakkında kapsamlı çalışmalar olmasına rağmen HPV enfeksiyonunun bu kanserlerdeki prevalansı ile ilgili olarak çok farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bu farklı sonuçların nedeni olarak virüs tipinin sensitivite ve spesifite çeşitliliği olması ve farklı tarama sistemlerinin kullanılması gösteril-

mekteyse de; sonuç olarak biz, HPV'nin mesane kanseri etiyojisindeki rolü üzerinde daha çok araştırma yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Silverberg E: Statistical and epidemiologic data an urologic cancer. *Cancer*, 60: 692-717, 1987.
- 2- Melone WF, Kelloff GJ, Pierson H, Greenwald P: Chemoprevention of bladder cancer. *Cancer*. 60: 650-657, 1987.
- 3- Zur Hausen H: Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in human cancer. *Cancer Res*. 49: 4677-4681, 1989.
- 4- Carlson JW, Twigg LB: Clinical applications of molecular biologic screening for human papillomavirus: Diagnostic techniques. *Clin Obstetrics and Gynecology*. 35: 13-21, 1992.
- 5- Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK: Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev*. 10: 122-163, 1988.
- 6- Munoz N, Bosch FX: Epidemiological studies implicating human papillomavirus in causation of carcinoma of the lower genital tract. In: De Palo G, Rilkef F, zur Hausen H, eds. *Herpes and papillomaviruses*. New York: Raven Press, Serono Symposia Publications. 46: 97-114, 1988.
- 7- zur Hausen H: Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology*. 1840: 9, 1991.
- 8- Gissman L, de Viller EM, zur Hausen H: Analysis of human genital warts and other genital tumors for human papillomaviruses type 6 DNA. *Int. J. Cancer*. 29: 143-146, 1982.
- 9- Syrjanen KJ: Epidemiology of human papillomavirus infections and their associations with genital squamous cell cancer. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 97: 957-70, 1989.
- 10- Anwar K, Naiki H, Nakakuki K, Inuzuka M: High frequency of human papillomavirus infection in carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*. 70: 1967-1973, 1992.
- 11- Kitamura T, Yogo Y, Ueki T, Murakami S, Aso Y: Presence of human papillomavirus type 16 genome in bladder carcinoma in situ of patients with mild immunodeficiency. *Cancer Res*. 48: 7207-7211, 1988.
- 12- Bryant P, Davies P, Wilson D: Detection of human papillomavirus DNA in cancer of the urinary bladder by in situ hybridization. *Br J Urol*. 68: 49-52, 1991.

- 13- Shibutani YF, Shoenberg MP, Carpiello VL, Malloy TR: Human papillomavirus associated with bladder cancer. *Urology*. 40: 15-17, 1992.
- 14- Wiener JS, Liu ET, Walher PJ: Oncogenic human papillomavirus type 16 is associated with squamous cell cancer of the male urethra. *Cancer Res*. 52: 5018-5023, 1992.
- 15- 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*. 154: 360-364, 1994.
- 16- Chestsanga C, Malmstrom PU, Gyllensten U, Moreno-Lopez J, Dinter Z, Pettersson U: Low incidence of human papillomavirus type 16 DNA in bladder tumor detected by the polymerase chain reaction. *Cancer*. 69: 1208-1211, 1992.
- 17- Goldman PM, Bracken RB, Tricoli JV: Human papillomavirus type 16 and 18 association with invasive human bladder tumor (abstract 396). *J Urol*. 145: 311A, 1991.
- 18- Agliano AM, Gradilone A, Gazzaniga P, Napolitano M, Vercillo R, Albonici L, Naso G, Manzari V, Frati L, Vecchione A: High frequency of human papillomavirus detection in urinary bladder cancer. *Urol Int*. 53: 125-129, 1994.
- 19- Chang F, Lipponen P, Tervahauta A, Syrjanen S, Syrjanen K: Transitional cell carcinoma of the bladder: Failure to demonstrate human papillomavirus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction. *J Urol*. 152: 1429-1433, 1994.
- 20- Noel JC, Thiry L, Verhest A, Deschepper N, Peny MO, Sattar AA, Schulman CC, Haot J: Transitional cell carcinoma of the bladder: Evaluation of the role of human papillomavirus es. *Urology*. 44: 671-675, 1994.
- 21- Bryant P, Skelly J, Wilson D: Demonstration of papillomavirus structural antigen in human urinary bladder neoplasia. *Br J Urol*. 60: 405-409, 1987.
- 22- Ludwig M, Köchel HG, Fischer C, Ringert RH, Weidner W: Human papillomavirus in tissue of bladder and bladder carcinoma. *Eur Urol*. 30: 96-102, 1996.