

Bladder cancer and genetic background in young patients

Genç hastada mesane tümörü ve genetik alt yapı

Ali Erhan Eren¹ , Selim Taş¹ 

1 University of Health and Science, Antalya Training and Research Hospital, Department of Urology, Antalya, Turkey

ÖZET

Mesane kanseri her yaşta görülebilmekle beraber genç hastalarda nadir olarak görülmektedir. Sıklıkla ağrısız, pıhtılı hematüri şikayeti ile başvururlar. Literatürde genç hasta grubu olarak net yaşlar belirtilmemiştir ancak yayınlarda genel olarak ayırım 20 yaş altı, 20-40 yaş arası ve 40 yaş üstü olarak alınmıştır. Kromozom 9 üzerinde bulunan ve mesane tümörü ile üzerinde durulan önemli yolaklardan bir tanesi PI3K yolağı ve buna bağlı PIK3CA dır.

Mesane kanseri üzerindeki etkisi net olarak bilinmeyen PIK3CA gen mutasyonu olan genç hastayı sunduk. 22 yaşında erkek hasta hematüri şikayeti ile başvurdu. Ultrasonografide mesane sol yan duvar tabana yakın bölgede 6x4 cm papiller kitle saptandı. Transüretal rezeksiyon uygulandı ve histopatolojik inceleme sonucunda WHO/ISUP 2004 sınıflamasına göre yüzeysel, Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinoma (pTa, düşük grade) tanısı konuldu.

Bu vakamızda saptadığımız PIK3CA gen mutasyonunun mesane kanseri olanlar ile ilişkisi olabilir. Literatürde PIK3CA gen mutasyonu ile mesane tümörü arasındaki bağlantı tam olarak aydınlatılmamıştır.

Anahtar Kelimeler: genç hasta, genetik alt yapı, mesane tümörü

ABSTRACT

Although bladder cancer can be seen at any age, it is rarely seen in young patients. Patients often present with the complaint of painless clotted hematuria. Although there is no exact age range for young patients in the literature, published papers have defined classifications as under 20 years old, between 20 and 40 years old and over 40 years old. The PI3K pathway and the associated PIK3CA gene are located on chromosome 9.

In this case report, we aimed to present a young patient with PIK3CA gene mutation that has unclear effects on bladder cancer. A 22-year-old male patient applied to center. Ultrasonography showed a 6x4 cm papillary mass near the base of the left lateral wall of the bladder. Subsequently, transurethral resection was performed. Histopathological examination established the diagnosis of superficial low-grade papillary urothelial carcinoma (pTa Low-Grade) based on the WHO/ISUP 2004 classification.

It was concluded that the PIK3CA gene mutation in this case may be related to bladder cancer.


Keywords: bladder cancer, genetic background, young patients

Corresponding Author: Selim TAŞ, Varlık Mah. Kazım Karabekir Cd, Soğuksu, 07100, Muratpaşa, Antalya, Turkey

Tel: +90 533 258 68 57 **e-mail:** drslmtas@hotmail.com

Received: January 18, 2021 - **Accepted:** January 27, 2021



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. 

GİRİŞ

Mesane kanseri en yaygın kanser tiplerinden biridir. Görülme sıklığı yaşlı erkek hastalarda daha fazladır (1). Genellikle ortalama 65-70 yaşlarında tespit edilir (2,3). Genç yaşlarda daha seyrek olarak görülür. 20 yaş ve altında görülme sıklığı % 0.1 ile %0.4 arasındadır (4). Mesane kanserlerinin %90-95'i bu değişici epitel hücrelerinden gelişir (5). Tanı konulduğu zaman genellikle yüzeysel mesane kanseri olarak tanı alır. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür.

Mesane kanseri ile genetik varyasyonlar arasında ilişkiler olduğu bilinmektedir. Mesane tümörlerinde sıklıkla FGFR3 VE TP53 mutasyonları görülür. PI3K yolağında da mutasyonlar tespit edilmiştir ve bunlar AKT1, TSC1, PTEN VE PIK3CA genlerini içerir (1). Ancak genç hastalarda mesane tümörünün genetik alt yapısı üzerine çalışmalar sınırlı sayıdadır. PIK3CA gen mutasyonu ile mesane kanseri ile ilişkisi hakkında tartışılmalı sonuçlar bildirilse de özellikle yeni yapılan çalışmalar mesane tümörünün bu gen mutasyonunu hedef alan ajanlar ile tedavisi için umut vericidir (6). Bu yazımızda mesane kanseri üzerindeki etkisi net olarak bilinmeyen PIK3CA gen mutasyonu olan genç hastayı sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

22 yaşında erkek hasta 2 ay önce idrarda kan ve idrar yaparken yanma şikâyeti ile yapılan tam idrar tahlilinde bol lökosit ve bol eritrosit saptanması nedeniyle medikal tedavi başlanmış. Fizik muayene, rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerinde bir anormallik saptanmayan hastadan aynı zamanda üriner sistem ultrasonografi istenmiş. Öyküsünde 5 yıldır sigara kullanımı mevcut idi. Ailesinde kanser öyküsü bulunmuyordu. Üniversite öğrencisi olan hasta herhangi bir işte çalışmıyordu.

Ultrasonografide mesane sol yan duvar tabana yakın bölgede 6x4 cm papiller kitle saptandı. Sistoskopik muayenede sol orifis superolateralinde 6x5cm büyüklüğünde papiller tümöral oluşum ve etrafında 3 adet 2 cm lik papiller tümöral oluşumlar gözlemlendi. Transüretral rezeksiyon uygulandı ve histopatolojik inceleme sonucunda WHO/ISUP 2004 sınıflamasına göre yüzeysel, düşük dereceli papiller ürotelyal karsinoma (pTa, düşük grade) tanısı konuldu. Hastanın transüretral rezeksiyonundan 6 hafta sonra yapılan tekrar rezeksiyonda mesane sağ yan duvarda 3 cm lik ve mesane tabanda 1 cm lik tümöral oluşum rezeke edildi. Post operatif komplikasyon görülmedi. Histopatolojik inceleme sonucunda tekrar pTa, düşük grade olarak raporlandı. Hastaya 6 kür haftada bir kez intravezikal BCG tedavisi başlandı.

Genetik analiz için, vakadan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra DNA, taze tümör dokusundan DNeasy Blood&Tissue Kit (Qiagen, Hilden, Almanya) ile ekstrakte edildi. İzole edilen DNA örneğinin kalite kontrolü NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) kullanılarak belirlendi. Örnek çalışma için uygun olarak kabul edilen 1.8-2.0 arasında bir A260 / 280 değerine sahip mi. TruSight® Kanser Sekanslama Paneli (Qiagen, Hilden, Almanya) kiti, üreticinin NGS talimatlarına göre kullanıldı. Havuzlanmış ve barkodlu kitaplıklar daha sonra MiSeq sıralayıcı (Illumina Inc., San Diego, CA, ABD) kullanılarak dizildi. Genomize Seq Yazılımında (Genomize, Türkiye) varyant çağırma ve analiz yapıldı. Yeni varyantları tanımlamak için İnsan Genom Varyasyon Derneği'nin (8) önerileri takip edildi ve tüm varyantların sınıflandırılması için ACMG'nin 2015 (8) yönergeleri izlendi. ClinVar (9) ve literatürler, bilinen varyasyonlar hakkında bilgi toplamak için dikkate alınır.

TARTIŞMA

Mesane kanseri her yaşta görülebilmekle beraber genç hastalarda nadir olarak görülmektedir. Sıklıkla ağrısız, pıhtılı hematurî şikayeti ile başvururlar. Literatürde genç hasta grubu olarak net yaşlar belirtilmemiştir ancak yayınlarda genel olarak ayırım 20 yaş altı, 20-40 yaş arası ve 40 yaş üstü olarak alınmıştır. Hastalık 6. dekatta pik yapar ve vakaların yaklaşık %1-2.4 ü arası 40 yaşın altındadır. Bu yüzden nadir de olsa genç yaşlarda ve çocuklarda görülen tümörler etyolojik faktörler ve prognoz açısından ilgi çekici olmaktadır. Mesane kanserleri kompleks bir hastalık olup genetik ve çevresel etkenler rol oynamaktadır. Tanı anında %75 i kasa invaze değildir.

Mesane kanseri ile ilgili genetik etkenlerin son yıllarda daha çok araştırma konusu olduğu bilinmektedir. Kanserinin temelinde, hücre döngüsünde rol oynayan mekanizmalarda meydana gelen değişiklikler

yatmaktadır. Söz konusu genetik mekanizmalarda meydana gelen değişikliklerden en önemlilerinden biri, genlerin ifadesini (ekspresyonu da yazılabilir-ikisi de olur yani) değiştiren mutasyonlardır. Kanselerin birçoğunda mutasyonlar, somatik hücrelerde meydana gelir; dolayısıyla bunlar, gelecek nesillere aktarılmaz. Ancak tanı ve tedavi ile prognoz tahmin edilmesinde rol oynayabilirler. Onkogenler ve tümör baskılayıcı genler bu konuda mesane kanseri ile ilişkili olarak araştırılmıştır. Mesane kanseriyle ilgili yapılan çalışmalarda 3p,5p,17p ve kromozom 9 da değişiklikler görülmesine rağmen özellikle kromozom 9'daki çeşitli değişiklikler ön plana çıkmaktadır(10). kromozom 9 üzerinde bulunan ve mesane tümörü ile üzerinde durulan önemli yollardan bir tanesi PI3K yolağı ve buna bağlı PIK3CA dır (11). PIK3CA genindeki mutasyonlar meme,endometrium,kolorektal ve üretelyal tümörler de dahil olmak üzere birçok kanser tipinde tespit edilmiştir. Fakat PIK3CA mutasyon spektrumu mesane kanseri ve diğer kanserler ile karşılaştırıldığı zaman mesane kanserinde belirgin farklılık göstermektedir (12). Mesane tümörlerinin %13 ile %27 sinde bu gen mutasyonu görülmüştür. Ama bu mutasyonlar genellikle yaşlı hasta grubunda çalışılmış ve tespit edilmiştir (12). Willemeien ve ark yaptıkları çalışmada 20 yaş altındaki 14 hastada 0 ve 20 ile 40 yaş arası 43 hastada sadece 3 hastada PKI3CA mutasyonu tespit etmişlerdir. Hastamızda da PIK3CA gen mutasyonu tespit edilmiştir ve 22 yaşındadır.

SONUÇ

Bu vakamızda saptadığımız PIK3CA gen mutasyonunun mesane kanseri olanlar ile ilişkisi olabilir. Literatürde PIK3CA gen mutasyonu ile mesane tümörü arasındaki bağlantı tam olarak aydınlatılmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90.
2. Humphery PA, Moch H and Reuter VE, Ulbright TM.International Agency for Research on Cancer; World Health Organization. WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs, 4th ed.;International Agency for Research on Cancer: Lyon,France 2016.
3. Antoni S, Ferlay J, et al. Bladder Cancer incidence and mortality: A global overview and recent trends. Eur. Urol 2017;71:96-108.
4. Stanton ML, Xiao L et al. Urothelial tumors of the urinary bladder in young patients: A clinicopathologic Study of 59 cases. Arch. Pathol. Lab. Med 2013;137:1337-1341.
5. Sabah-Ozcan, S., Baser, A., et al. Human TLR gene family members are differentially expressed in patients with urothelial carcinoma of the bladder. In Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 2017; 35: 674-e11.
6. Dueñas M, Martínez-Fernández M, et al. PIK3CA gene alterations in bladder cancer are frequent and associate with reduced recurrence in non-muscle invasive tumors. Mol. Carcinog 2015;54:566-576.
7. Baffa R, Letko J, McClung C, et al. Molecular genetics of bladder cancer: targets for diagnosis and therapy. J Exp Clin Cancer Res 2006;25:145-160.
8. Den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. Hum Mutat 2016;37:564-9. doi: 10.1002/humu.22981.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015;17: 405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
10. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. Nucleic Acids Res 2018;46: D1062-d7. doi: 10.1093/nar/gkx1153.
11. Betina SK, Katia RML. PIK3CA Mutations in Bladder Cancer: A Brief Review. Rev UN Med 2012 ;1:79-84.
12. Margaret AK, Fiona MP et al.. PI3K pathway activation in bladder cancer. Cancer Metastasis Rev 2009;28:305-316.