

HPV 感染与膀胱癌相关性的研究进展*

郭彩访¹ 施鸿金¹ 栾婷¹ 王海峰¹ 王剑松¹

[摘要] 膀胱癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一。相关研究指出,人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染可能与膀胱癌的发生发展有一定的病因相关性。然而,HPV感染与膀胱癌之间的关系仍存在争议和不确定,至今仍未达成共识。因此,本文收集整理相关文献资料,阐述 HPV 在膀胱肿瘤的致病机制,综述 HPV 感染与膀胱癌的流行病学和病理特征研究,为膀胱癌的早诊早治提供理论依据和新的思路。

[关键词] 膀胱癌;人乳头状瘤病毒;相关性;患病率

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.03.015

[中图分类号] R737.14 **[文献标志码]** A

Research progress on the correlation between HPV infection and bladder cancer

GUO Caifang SHI Hongjin LUAN Ting WANG Haifeng WANG Jiansong

(Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Institute of Urology, Kunming, 650101, China)

Corresponding author: WANG Jiansong, E-mail: jiansongwang@126.com

Abstract Bladder cancer is one of the common malignant tumors of the urinary system. Relevant studies have pointed out that human papillomavirus(HPV) infection may have some etiological correlation with the occurrence and development of bladder cancer. However, the relationship between HPV infection and bladder cancer is still controversial and uncertain, and no consensus has been reached so far. Therefore, this article collects and collates relevant literature, expounds the pathogenic mechanism of HPV in bladder cancer, reviews the epidemiological and pathological characteristics of HPV infection and bladder cancer, in order to provide theoretical basis and new ideas for early diagnosis and treatment of bladder cancer.

Key words bladder cancer; human papillomavirus; correlation; prevalence

膀胱癌是世界上十大最常见的癌症类型之一,每年约有 55 万新病例^[1-2]。膀胱癌的发生发展与众多危险因素相关,包括吸烟、接触工业化学物质(如芳香族胺和碳氢化合物)、年龄、种族、寄生虫感染^[3]。众所周知,人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)已被确定为宫颈癌的致病因子^[4-5]。基于膀胱与子宫在组织结构、解剖位置方面具有相似之处(如黏膜层均由上皮细胞构成,均为人体半暴露器官,有逆行感染的传播路径和可能性),因此有学者提出 HPV 感染可能参与膀胱癌的发生发展^[6-7]。然而,也有部分学者对 HPV 感染参与膀胱癌发生的论断持怀疑态度^[8-9],导致 HPV 在膀胱癌中的作用至今仍未达成共识。同时,关于 HPV 感染在膀胱癌中的综述很少。因此,本文旨在总结 HPV 感染与膀胱癌相关性的研究进展,阐述 HPV 在膀胱癌的致病机制,综述 HPV 感染与膀胱癌的

流行病学和病理特征研究,为膀胱癌的早诊早治提供理论依据和新的思路。

1 HPV 基因组和分类

HPV 是一种无包膜的双链环状小 DNA 病毒,是最常见的性传播病毒之一^[10]。病毒由 1 个 20 面体衣壳组成,衣壳包含 1 个含有约 8 000 个碱基对的单环双链 DNA(double-stranded DNA, dsDNA)。只有 1 条 dsDNA 链被用作转录模板,dsDNA 包含 3 个基因组区域和 10 个开放阅读框^[11]。3 个基因组区域分别为早期区域、晚期区域、长控制区。早期区域占病毒基因组的 50%以上,并编码 6 个开放阅读框(E1、E2、E4、E5、E6 和 E7),每一个都有不同的功能。晚期区域编码病毒主要衣壳蛋白 L1 和次要衣壳蛋白 L2^[12-13]。长控制区不具有任何蛋白质编码功能,但包含了 DNA 复制的起点和转录调控的序列^[11]。其中,早期区域的 E6 和 E7 蛋白在 HPV 的致癌特性中起重要作用^[14]。

到目前为止,已经发现了超过 100 种 HPV 基因型。根据其转化细胞和致癌潜力,HPV 可分为低危型和高危型。低危型 HPV(如 HPV-6 和 HPV-11)可引起复发性呼吸道乳头状瘤病和肛门

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:82260609);云南省科技计划项目(No:202101AS070324);云南省科技厅科技计划项目(No:202201AU070220)

¹昆明医科大学第二附属医院泌尿外科 云南省泌尿外科研究所(昆明,650101)

通信作者:王剑松, E-mail: jiansongwang@126.com

生殖器区域的良性病变(如尖锐湿疣),很少发展成癌症^[15];高危型 HPV(如 HPV 16 和 HPV18)导致全球约 10% 的癌症,包括 90% 以上的宫颈癌、大多数肛门癌以及部分泌尿系癌症^[16]。

2 HPV 在膀胱肿瘤的致病机制

目前,HPV 在膀胱肿瘤的作用机制已取得了一定的研究,总的来说,HPV DNA 整合到宿主基因组中,增加 E6 和 E7 蛋白的表达,降解抑制基因相关蛋白(p53 和 pRb),增加细胞周期进程,减少细胞凋亡,诱导染色体不稳定性及改变 DNA 损伤修复,从而驱动膀胱肿瘤发生。

2.1 细胞转化和肿瘤发生

HPV 以膀胱黏膜上皮为靶点,在初始感染后可在上皮组织基底细胞中维持数年至数十年,随着癌前病变和细胞发育不良增加,部分患者最终发展为膀胱癌^[12,17]。这主要归结为 HPV 病毒 E6 和 E7 癌蛋白的共同作用,这些癌蛋白最显著的功能是降解肿瘤关键抑制蛋白。E6 和 E7 分别通过结合 p53 和 pRb 促进细胞周期过度增殖,导致不受控制的细胞生长^[12,18]。p53 和 pRb 是一种肿瘤抑制蛋白,在各种条件下调节细胞增殖。E6 结合 p53 并阻断肿瘤抑制基因的转录,HPV E6 还通过构建 E6/E6AP/p53 复合物来靶向 p53 进行蛋白酶体降解^[19]。E6 介导的 p53 降解有助于病毒的复制,允许基因突变的积累,最终导致转化、发育不良和癌症。HPV E7 结合 Rb 并诱导其快速降解,阻止了 E7 与转录因子 E2F 的结合,导致 E2F 依赖的转录活跃,促进细胞周期 G1 向 S 期过渡,导致细胞增殖和病毒基因转录增加^[20-21]。另外,E7 还通过结合 p21 和 p27 控制细胞增殖,导致 CDK2 活性增加,进一步促进细胞周期进入 G1~S 期^[22]。

2.2 基因组不稳定性及 DNA 修复

HPV E6 和 E7 癌蛋白不能直接诱导癌变和恶性进展,需要额外的致癌事件,如染色体不稳定性。HPV 基因可以通过多种方式诱导基因组不稳定,包括基因扩增、重排、缺失、倒置和染色体易位,这些途径通过增加基因组的不稳定性来促进膀胱肿瘤进展^[20]。HPV E6 和 E7 也会引起包括中心体扩增和多极有丝分裂在内的多种有丝分裂缺陷,导致膀胱细胞在有丝分裂期发生染色体变异,正常情况下,这些有丝分裂错误的细胞会被清除。然而,在 E6 和 E7 共同作用下,通过放松细胞周期检查点和阻止细胞凋亡,这些基因变异的细胞继续增殖从而引发膀胱肿瘤^[23]。高危型人类乳头瘤病毒(HR-HPV)还能与 DNA 损伤修复途径相互作用将高保真修复途径带到病毒表层并远离宿主基因组,诱导 DNA 损伤氧化应激,以及改变端粒的长度,进一步导致基因组不稳定和恶性进展^[24]。

3 HPV 感染与膀胱癌的流行病学研究

膀胱癌和 HPV 感染之间的相关性研究最早于 1988 年由 Kitamura 报道。Kitamura 等^[25]基于

Southern 印迹分析的 10 个膀胱肿瘤患者中发现了 1 例 HPV 16 阳性患者,首次提出了 HPV 感染是膀胱癌的可能病因。此后,HPV 感染与膀胱癌关系的研究有了新的进展,多项研究也证实了膀胱癌中存在 HPV DNA,提示 HPV 可能与膀胱癌的发生发展有关^[26-30]。

3.1 HPV 感染在膀胱癌中的患病率研究

3.1.1 不同地区人群的患病率研究 研究发现,在不同洲人群中,膀胱癌的 HPV 患病率存在差异。Sun 等^[31]对 6 065 例膀胱癌患者按大陆和国家分层计算 HPV 总患病率发现,HPV 的患病率在亚洲(33%,95%CI:25%~41%)和非洲(15%,95%CI:2%~35%)最高;其中,HPV 的患病率在中国(45%,95%CI:35%~55%)和印度(35%,95%CI:16%~56%)最高。HPV 在欧洲的患病率(10%,95%CI:5%~16%)与其他洲比较相对较低。因此,HPV 感染在膀胱癌中的患病率存在一定的地域差异。另外,在不同国家人群中,膀胱癌的 HPV 患病率也存在差异。Yan 等^[27]对 146 例中国膀胱癌标本进行 PCR 检测,检出 HPV DNA 的比例为 28.77%。伊朗的一项研究报道发现,在 110 例膀胱移行细胞癌标本中,HPV 感染率为 36.4%^[32]。然而,Llewellyn 等^[33]对 689 例英国膀胱癌患者进行 HPV 筛查,仅有 1 例(0.14%)检测到 HPV;Metz 等^[34]在一项包含 50 例印度膀胱癌标本的研究中,经 PCR 检测未检测到 HPV DNA。以上研究表明,膀胱癌中 HPV 感染率存在一定的地区差异,这可能是由于遗传背景、性行为、吸烟、种族和文化差异等风险因素以及其他未知来源造成的差异。这也提示我们在比较来自世界不同地区的研究时,应考虑到地理多样性。

在以往的研究中,膀胱癌中的 HPV 患病率存在较大差异。因此,在大规模人群研究中阐明 HPV 感染与膀胱癌的关系就显得尤为重要。Sun 等^[31]通过 meta 分析来自 5 大洲、26 个国家和地区共 6 065 例膀胱癌患者中 HPV 的感染情况发现,HPV 的患病率为 0~100%,总体 HPV 患病率为 16%(95%CI:11%~21%)。一项荟萃分析的结果显示^[26],在 46 项研究共 3 681 例膀胱癌患者中发现 HPV 的患病率为 0~83%,HPV 总体患病率为 19%(95%CI:13%~26%)。上述研究中 HPV 总体患病率与之前的 meta 分析报告的患病率为 14.3%^[35]和 14.98%^[36]大体一致。因此,在上述大规模人群研究中,HPV 感染在膀胱癌中的总体患病率为 14%~19%之间,提示 HPV 感染与膀胱癌之间存在很强的相关性。所以检测膀胱癌患者中 HPV 感染情况,将有助于筛选高危人群,以做好膀胱癌的监控和预防。

3.1.2 不同 HPV 分型的患病率研究 HPV 16 型和 18 型是 HPV 最主要的高危型,HPV 16 型和 18 型已被确定为 HPV 相关的宫颈癌、肛门生殖器

癌和口咽癌的主要病因^[37-39]。在最近研究中,研究者通过 PCR 方法确定了膀胱癌患者中 HPV 类型。Li 等^[36]分析了来自 4 大洲的 28 个国家和地区、共 2 855 例膀胱癌患者中的 15 种 HPV 类型,发现高危型 HPV 患病率 [15.82% (95% CI: 14.37% ~ 17.36%)] 明显高于低危型 HPV 患病率 [1.58% (95% CI: 1.11% ~ 2.17%)] ,提示高危型 HPV 在膀胱癌的发病过程中发挥了潜在的致病作用。其他研究者也得出了相同的结论^[40-41]。另外, Muresu 等^[26]发现,膀胱癌中最常见的基因型为 HPV-16 和 HPV-18,这说明 HPV-16、HPV-18 在膀胱癌组织中具有最强的致癌性。其他学者也研究发现,膀胱癌中 HPV 16 型和 18 型的检出率明显高于正常组织或非肿瘤性疾病患者的样本^[6,42]。综上,膀胱癌中检出的 HPV 多为高危型,16 型是最常见的类型,18 型的检出率也相对较高。这突出了高危型 HPV 感染与膀胱癌的相关性,提示高危型 HPV 在膀胱癌的发病过程中发挥了潜在的致病作用。此外,进一步明确膀胱癌中的 HPV 分型,将有助于指导预防医学在疫苗开发方面的应用。

3.2 HPV 感染在膀胱癌中的风险评估

为了评估 HPV 感染后膀胱癌发生风险性的增加程度, Sun 等^[31]共纳入 25 项病例对照研究,包括 1 621 例膀胱癌患者和 685 例对照组,以合并优势比 (pOR) 评估膀胱癌中 HPV 感染的风险, 结果发现 HPV 感染与膀胱癌风险增加显著关联, pOR 为 3.35 (95% CI: 1.75 ~ 6.43)。此外,他们按照大陆、检测方法和样本来源进行亚组分析, 结果发现,在亚洲和欧洲, HPV 阳性患者的膀胱癌风险显著增加,不同检测方法均显示膀胱癌风险显著增加。同时,在活检、固定组织和其他样本来源(早晨第 1 次尿液和尿道拭子样本)中发现膀胱癌的风险显著增加。与上述 meta 分析结果一致, Li 等^[36]和 Muresu 等^[26]研究发现与 HPV 感染相关的膀胱癌风险分别增加 2.84 倍和 7.840 6 倍。综上, HPV 感染能导致膀胱癌发生风险显著增加。因此,临床上检测 HPV 的感染情况可以在一定程度上了解膀胱癌的发生风险,以便早期尽可能地采取干预措施,为膀胱癌高危人群早期诊断和临床治疗提供新的线索和方向。

3.3 HPV 感染在膀胱癌中的预后价值

已发表的 meta 分析表明, HPV 阳性是宫颈癌、肛门癌和头颈部癌的一个有利的预后因素^[43-45]。最近的几项研究报告了关于 HPV 阳性在膀胱癌中的预后价值。Sarier 等^[46]评估了 HPV 阳性相关膀胱癌患者的 2 年随访结果,发现与 HPV 阴性患者相比,疾病进展差异无统计学意义。但值得注意的是,该研究还发现 HPV 阳性患者在随访期间的肿瘤复发率较高。另一方面, Ohadian Moghadam 等^[47]报道了 HPV 与肿瘤复发和肿瘤分期之间的显著相关性。此外,在包含 7 项具有随

访信息研究的一项 meta 分析中(5 项以复发为结局事件, 2 项研究以死亡为结局事件)^[31], 以复发和死亡作为分析结果,并将其定义为进展,用合并风险比 (pRR) 来评估 HPV 感染与膀胱癌预后之间的关系。结果显示, HPV 感染与膀胱癌进展风险增加显著相关, pRR 为 1.73 (95% CI: 1.39 ~ 2.15)。将复发作为预后指标得出的结果相似 ($pRR = 1.87$, 95% CI: 1.24 ~ 2.82)。换句话说, HPV 感染引起的膀胱癌患者预后较差。但鉴于目前相关研究较少,未来需要更多研究进行细胞和动物研究以及临床研究来进一步证实上述研究结果,以明确 HPV 在膀胱癌中的预后价值。

4 HPV 感染与膀胱癌病理特征的研究

4.1 HPV 感染与膀胱癌病理类型的关系

膀胱癌按组织学类型可分为移行细胞癌 (transitional cell carcinoma, TCC) [又称尿路上皮癌 (urothelial carcinoma, UC)]、鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC) 和腺癌,其中 TCC 占有病例的 90% 以上^[48]。研究发现,膀胱癌不同组织学亚型的 HPV 感染率差异有统计学意义。Sun 等^[31]对 5 660 例膀胱癌患者按组织学亚型分层计算总患病率,结果显示,在大多数研究中, TCC 是主要的组织学亚型, HPV 检出率为 17% (95% CI: 12% ~ 23%); SCC 亚型是第二常见的组织学亚型, HPV 检出率为 4% (95% CI: 0 ~ 11%)。可见, HPV 在 TCC 中的检出率明显高于 SCC。由于膀胱腺癌仅占有膀胱恶性肿瘤的 2%^[49],造成这种罕见的组织学类型所提供的病例资料不足,所以 HPV 感染与膀胱腺癌的关系也存在较大争议。Alexander 等^[50]进行的一项研究,在 36 例临床确诊的膀胱腺癌患者中,未能在任何患者中检测出 HPV 的存在。Shigehara 等^[41]在一项大型膀胱癌研究中,通过 PCR 发现膀胱腺癌中有 1 例存在 HPV DNA,然而,取样的样本数量有限,无法从数据中得出任何重要结论。因此,现有的有限证据表明, HPV 在膀胱腺癌的发生中不太可能发挥重要作用,未来需要更多的研究来进一步评估这一可能性。综上,基于目前的研究结果, HPV 在 TCC 中的检出率高于 SCC。而 HPV 在膀胱腺癌中的作用还需进一步研究。此外,鉴于 HPV 在 TCC 中的高检出率,之后的研究可以着重探讨 HPV 在 TCC 中的感染情况,将有利于进一步清晰 HPV 感染与膀胱癌发生、发展之间的关系。

4.2 HPV 感染与膀胱癌分级的关系

肿瘤分级是膀胱癌进展重要的预测因子。相关研究也探讨了膀胱肿瘤的分级与 HPV 感染之间的关系。Javanmard 等^[32]对 110 例膀胱癌患者的样本按病理分级分别检测 HPV 发现, 60 例低级别癌 (G1) 中有 9 例 (15%) HPV 阳性, 50 例高级别癌 (G2 或 G3) 中有 31 例 (62%) HPV 阳性,提示 HPV DNA 在高级别癌中的检出频率高于低级别

癌。其他研究者也得出了相同结论^[47]。然而,最近一项使用新鲜组织样本检测 HPV 的研究驳斥了 HPV 与膀胱肿瘤分级之间的关系,他们发现肿瘤分级和 HPV 感染无统计学相关性^[28]。因此,这些相互矛盾的结果表明,现就 HPV 感染与肿瘤分级的关系下结论还为时过早,未来需要更大的病例对照和多中心研究来阐明 HPV 感染与肿瘤分级的关系,从而为临床医生制定 HPV 相关膀胱癌的治疗方案、判断预后提供参考。

4.3 HPV 感染与膀胱癌分期的关系

膀胱癌的 TNM 分期在了解膀胱癌的预后和转归方面具有重要作用。一些研究发现,不同临床分期的膀胱癌患者 HPV 感染率差异有统计学意义。Javanmard 等^[32]采用 PCR 方法对 110 例膀胱癌患者肿瘤组织进行 HPV 检测发现,Ta 型、T1 型和 T2 型膀胱肿瘤组织中 HPV 的 PCR 阳性率分别为 3 例(9.4%)、22 例(38.6%)和 15 例(71.4%)。提示 HPV 感染在高分期膀胱癌中的检出率更高。Ohadian Moghadam 等^[47]也发现,HPV 在低度(Tis、Ta、T1)和高度恶性膀胱癌(T2 期以上)中的患病率分别为 29.2%和 70.8%,表明了 HPV 感染与高分期膀胱肿瘤的正相关关系。此外,Musangile 等^[7]也得出相同结论,同时他们还发现 HPV 阳性患者中肌肉浸润性膀胱癌的发生率明显高于 HPV 阴性患者,HPV 阳性患者的转移患者比例高于 HPV 阴性患者。然而,也有学者研究发现,HPV 感染与膀胱肿瘤的分期没有明显的相关性^[26]。因此,HPV 感染与膀胱癌分期之间的确切关系还需进一步研究,但总归来说,HPV 的检出可以作为诊断膀胱癌的一个有效的指标,不管膀胱癌处于早期还是晚期,都应重视 HPV 的检出,应增加 HPV 检测的频率,以便尽早检测出膀胱组织中 HPV 感染,从而对膀胱癌的早筛、早诊、早治提供一定临床指导和帮助。

5 结论与展望

综上所述,HPV 感染是膀胱癌的危险因素之一(尤其是高危型 HPV)。同时,HPV 感染与膀胱癌的风险增加和预后差相关。另外,未来还需进一步研究 HPV 感染与膀胱癌分级和分期的关系。总之,尽早检测出膀胱组织中 HPV 感染,有可能作为膀胱癌高危人群筛选及早诊早治的有效生物学指标之一;同时,接种 HPV 疫苗对预防膀胱癌也是必要的。当然,HPV 在膀胱癌中所起的作用还需进一步研究,未来的研究应通过大规模的多中心研究,并且控制地理、人口和文化差异,以及标准化检测方法,以确定 HPV 的致癌潜力和 HPV 感染在膀胱癌进展中的可能作用,从而帮助临床医生为患者提供最合适的治疗和随访策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lobo N, Afferi L, Moschini M, et al. Epidemiology, Screening, and Prevention of Bladder Cancer[J]. *Eur Urol Oncol*, 2022, 5(6): 628-639.
- [2] van Hoogstraten L, Vrieling A, van der Heijden AG, et al. Global trends in the epidemiology of bladder cancer: challenges for public health and clinical practice[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(5): 287-304.
- [3] Dobruch J, Oszczudłowski M. Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions[J]. *Medicina (Kauņas)*, 2021, 57(8): 749.
- [4] Wang C, Li L, Wang F, et al. Single-cell transcriptomics dissects epithelial heterogeneity in HPV+ cervical adenocarcinoma[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(2): e28480.
- [5] Li X, Zhang M, Lei T, et al. Single-cell RNA-sequencing dissects cellular heterogeneity and identifies two tumor-suppressing immune cell subclusters in HPV-related cervical adenocarcinoma[J]. *J Med Virol*, 2022, 94(12): 6047-6059.
- [6] Pang L, Ding Z, Li F, et al. HPV-16 Expression and Loss of Cell Differentiation in Primary Bladder Tumors[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 6565620.
- [7] Musangile FY, Matsuzaki I, Okodo M, et al. Detection of HPV infection in urothelial carcinoma using RNA-scope: Clinicopathological characterization[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(16): 5534-5544.
- [8] Collins K, Hwang M, Hamza A, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus in primary squamous cell carcinoma of urinary bladder [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(9): 153084.
- [9] Farshadpour F, Taherkhani R, Farzaneh M. Human papillomaviruses and bladder cancer risk: first report in south of Iran[J]. *Virusdisease*, 2023, 34(2): 257-262.
- [10] Pešut E, Dukić A, Lulić L, et al. Human Papillomaviruses-Associated Cancers: An Update of Current Knowledge[J]. *Viruses*, 2021, 13(11): 2234.
- [11] Yu L, Majerciak V, Zheng ZM. HPV16 and HPV18 Genome Structure, Expression, and Post-Transcriptional Regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4943.
- [12] Sofiani VH, Veisi P, Rukerd M, et al. The complexity of human papilloma virus in cancers: a narrative review[J]. *Infect Agent Cancer*, 2023, 18(1): 13.
- [13] Yousefi Z, Aria H, Ghaedrahmati F, et al. An Update on Human Papilloma Virus Vaccines: History, Types, Protection, and Efficacy[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 805695.
- [14] Lim J, Lilie H, Kalbacher H, et al. Evidence for direct interaction between the oncogenic proteins E6 and E7 of high-risk human papillomavirus (HPV) [J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(8): 104954.
- [15] Roman BR, Aragones A. Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck [J]. *J Surg Oncol*, 2021, 124(6): 920-922.
- [16] Scott-Wittenborn N, Fakhry C. Epidemiology of HPV Related Malignancies [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2021, 31(4): 286-296.
- [17] Della Fera AN, Warburton A, Coursey TL, et al. Persistent Human Papillomavirus Infection [J]. *Viruses*, 2021, 13(2): 321.
- [18] Hussain SS, Lundine D, Leeman JE, et al. Genomic Signatures in HPV-Associated Tumors [J]. *Viruses*, 2021, 13(10): 1998.

- [19] Li L, Dong X, Tang Y, et al. Deciphering the mechanisms of HPV E6 mutations in the destabilization of E6/E6AP/p53 complex[J]. *Biophys J*, 2022, 121(9): 1704-1714.
- [20] Kono T, Laimins L. Genomic Instability and DNA Damage Repair Pathways Induced by Human Papillomaviruses[J]. *Viruses*, 2021, 13(9): 1821.
- [21] Wendel SO, Stoltz A, Xu X, et al. HPV 16 E7 alters translesion synthesis signaling[J]. *Virol J*, 2022, 19(1): 165.
- [22] Balasubramaniam SD, Balakrishnan V, Oon CE, et al. Key Molecular Events in Cervical Cancer Development[J]. *Medicina(Kaunas)*, 2019, 55(7): 384.
- [23] Cospert PF, Bradley S, Luo L, et al. Biology of HPV Mediated Carcinogenesis and Tumor Progression[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2021, 31(4): 265-273.
- [24] Porter VL, Marra MA. The Drivers, Mechanisms, and Consequences of Genome Instability in HPV-Driven Cancers[J]. *Cancers(Basel)*, 2022, 14(19): 4623.
- [25] 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[J]. *Cancer Res*, 1988, 48(24 Pt 1): 7207-7211.
- [26] Muresu N, Di Lorenzo B, Saderi L, et al. Prevalence of Human Papilloma Virus Infection in Bladder Cancer: A Systematic Review[J]. *Diagnostics(Basel)*, 2022, 12(7): 1759.
- [27] Yan Y, Zhang H, Jiang C, et al. Human Papillomavirus Prevalence and Integration Status in Tissue Samples of Bladder Cancer in the Chinese Population[J]. *J Infect Dis*, 2021, 224(1): 114-122.
- [28] Sarier M, Sepin N, Keles Y, et al. Is There any Association between Urothelial Carcinoma of the Bladder and Human Papillomavirus? A Case-Control Study[J]. *Urol Int*, 2020, 104(1-2): 81-86.
- [29] Zapatka M, Borozan I, Brewer DS, et al. The landscape of viral associations in human cancers[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(3): 320-330.
- [30] Cantalupo PG, Katz JP, Pipas JM. Viral sequences in human cancer[J]. *Virology*, 2018, 513: 208-216.
- [31] Sun JX, Xu JZ, Liu CQ, et al. The association between human papillomavirus and bladder cancer: Evidence from meta-analysis and two-sample mendelian randomization[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(1): e28208.
- [32] Javanmard B, Barghi MR, Amani D, et al. Human Papilloma Virus DNA in Tumor Tissue and Urine in Different Stage of Bladder Cancer[J]. *Urol J*, 2019, 16(4): 352-356.
- [33] Llewellyn MA, Gordon NS, Abbotts B, et al. Defining the frequency of human papillomavirus and polyomavirus infection in urothelial bladder tumours[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11290.
- [34] Mete UK, Shenvi S, Singh MP, et al. Human Papillomavirus in Urothelial Carcinoma of Bladder: An Indian study[J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2018, 8(4): 217-219.
- [35] Khatami A, Salavatiha Z, Razizadeh MH. Bladder cancer and human papillomavirus association: a systematic review and meta-analysis[J]. *Infect Agent Cancer*, 2022, 17(1): 3.
- [36] Li N, Yang L, Zhang Y, et al. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis[J]. *J Infect Dis*, 2011, 204(2): 217-223.
- [37] Muresu N, Sotgiu G, Saderi L, et al. Distribution of HPV Genotypes in Patients with a Diagnosis of Anal Cancer in an Italian Region[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(12): 4516.
- [38] Muresu N, Sotgiu G, Saderi L, et al. Italian observational study on HPV infection, E6, and p16 expression in men with penile cancer[J]. *Virol J*, 2020, 17(1): 161.
- [39] Wu J, Xiao F, Zheng Y, et al. Worldwide trend in human papillomavirus-attributable cancer incidence rates between 1990 and 2012 and Bayesian projection to 2030[J]. *Cancer*, 2021, 127(17): 3172-3182.
- [40] Cai T, Mazzoli S, Meacci F, et al. Human papillomavirus and non-muscle invasive urothelial bladder cancer: potential relationship from a pilot study[J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(2): 485-489.
- [41] Shigehara K, Sasagawa T, Kawaguchi S, et al. Etiologic role of human papillomavirus infection in bladder carcinoma[J]. *Cancer*, 2011, 117(10): 2067-2076.
- [42] Nakagawa T, Shigehara K, Kato Y, et al. Are bladder washing samples suitable for investigation of HPV infection in urinary bladder? Comparison in HPV prevalence between urine and washing samples[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(1): e28110.
- [43] Urbute A, Rasmussen CL, Belmonte F, et al. Prognostic Significance of HPV DNA and p16INK4a in Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020, 29(4): 703-710.
- [44] Sun Y, Khan M, Mangiola S, et al. IL17RB and IL17REL Expression Are Associated with Improved Prognosis in HPV-Infected Head and Neck Squamous Cell Carcinomas[J]. *Pathogens*, 2023, 12(4): 572.
- [45] Lei J, Arroyo-Mühr LS, Lagheden C, et al. Human Papillomavirus Infection Determines Prognosis in Cervical Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(14): 1522-1528.
- [46] Sarier M, Usta SS, Turgut H, et al. Prognostic value of HPV DNA in Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Preliminary Report of 2-Year Follow-up Results[J]. *Urol J*, 2021, 19(1): 45-49.
- [47] Ohadian Moghadam S, Mansori K, Nowroozi MR, et al. Association of human papilloma virus(HPV)infection with oncological outcomes in urothelial bladder cancer[J]. *Infect Agent Cancer*, 2020, 15: 52.
- [48] Jørgensen KR, Jensen JB. Human papillomavirus and urinary bladder cancer revisited[J]. *APMIS*, 2020, 128(2): 72-79.
- [49] Maja SG, Slavica KK, Suad A, et al. Bladder mucinous adenocarcinoma as a diagnostic challenge: a case report[J]. *Pan Afr Med J*, 2022, 42: 221.
- [50] Alexander RE, Williamson SR, Richey J, et al. The expression patterns of p53 and p16 and an analysis of a possible role of HPV in primary adenocarcinoma of the urinary bladder[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95724.