

FACTORES PRONOSTICOS EN EL CANCER DE VEJIGA *

RESUMEN

Objetivo: Evaluar distintos factores pronósticos que nos permitan diferenciar grupos de pacientes con carcinoma vesical y estadio superficial, con alto riesgo de progresión.

Material y Método: Se analizaron comparativamente en forma retrospectiva 30 pacientes, 29 evaluables: el estadio tumoral, el grado de diferenciación, la ploidía nuclear morfométrica y el P53.

Resultados: Estadísticamente se evaluaron los 4 parámetros mencionados en relación a la evolución de la enfermedad (estabilidad, recurrencia y progresión).

Estadio tumoral: se evidenció un elevado índice de progresión en los pacientes con tumores infiltrantes vs. los tumores superficiales (87.5 vs. 33.3 %).

El grado de diferenciación fue estadísticamente el parámetro más objetivo ($p > 0,04$) destacando que los tumores grados III progresan en el 78.5 de los casos.

La ploidía nuclear destacó que los pacientes con aneuploidía progresan en el 70.5 % vs. los tumores diploides en donde la incidencia es de sólo el 8.3 %.

El P53 mostró que los enfermos con P53 (+) tienen biológicamente un mal pronóstico en relación a los pacientes con P53 (-). Progresaron P53 (+) 61.9 % vs. P53 (-) 0 %.

Conclusiones: El grado de diferenciación sigue siendo el parámetro clínico más importante, que asociado a los otros métodos evaluados puede fijar anticipadamente conductas terapéuticas, antes que el tumor se haga infiltrante, mejorando los resultados obtenidos en la actualidad.

Palabras clave: Cáncer de vejiga - Factores pronóstico.

Dr. Sergio Metrebian (1); Dra. Norma Canals (2);
Dr. Alejandro Sosa (3) y Dr. Manuel Goyanes (4).

*Servicios de Urología y Anatomía Patológica
Hospital Privado.*

SUMMARY

Objective: to evaluate different pronostic factors useful to predict the progression of vesical carcinoma in the superficial stage.

Material and methods: the tumoral stage, the celular differentiation grade, the nuclear ploidia and the P53, in 29 patients was retrospectively analyzed.

Results: the four parameters considered, were evaluated in relation to the evolution of the disease (stability, recurrence, progression).

Tumor stage: a height index of progression was evident in patient with infiltrative vs. superficial tumors (87.5 % vs. 33.3 %). The celular differentiation grade was the most objective parameter ($p < 0,04$), showing that tumors grade III progressed in 78.3 % of cases.

The nuclear ploidia (61.9 %) showed a biological bad pronostic in relation to patients with P53 negative (0.0 %)

CONCLUSIONS: The most important pronostic parameter is the celular differentiation grade which associated to the others parameters can anticipate the therapeutic mesures before the progression of the tumor giving better results.

INTRODUCCION

El cáncer vesical es el quinto tumor más frecuente en los Estados Unidos con una incidencia anual de 18 casos por 100.000 habitantes. Aproximadamente el 80 % de los pacientes con cáncer de vejiga se presentan como superficiales los que recurren en aproximadamente el 70 % al 80 % de los casos.

Un porcentaje importante de éstos pacientes que recurren muestran un alto grado de malignidad y en un 10 % progresan a carcinoma infiltrante. Los tu-

(1) Adjunto del servicio de urología - Hospital Privado

(2) Anatomía patológica - Hospital Privado.

(3) Residente de urología - Hospital Privado.

(4) Jefe del servicio de urología - Hospital Privado.

* Presentado al 37° Congreso Argentino de Urología -
Buenos Aires - 29 de octubre de 1997

mores invasores tienen un alto riesgo de progresión y muerte a pesar de las distintas propuestas terapéuticas. (cirugía radical, radioterapia, y/o quimioterapia).

Cánceres de igual morfología histológica no tienen el mismo comportamiento clínico, lo que implica un problema para establecer el pronóstico de esta enfermedad, obligándonos a investigar otros parámetros independientes de la histopatología del tumor, motivo fundamental de esta investigación.

La identificación de éstos factores y la asociación de los mismos pueden determinar en el futuro la adopción de medidas terapéuticas más adecuadas, que posibilitan obtener resultados curativos que permitan superar los resultados actuales.

La mayor parte de cánceres son debidos a factores exógenos que alteran los normales mecanismos celulares. Un 75 % de los cánceres humanos son consecuencia de la exposición a carcinógenos químicos, un 15 % son debidos a exposiciones a virus oncogénos y alrededor de un 3 % a irradiaciones, quedando un reducido porcentaje en el que el componente hereditario es probablemente lo más fundamental.

Los genes capaces de dar lugar a cáncer son denominados oncogénos (secuencia alterada de DNA), proceden de genes normales: = protooncogenes alterados por agentes externos actuando en forma dominante. Existen más de 70 oncogenes de los cuales los más conocidos son: ras, myc, neu, c-kit, hst.1.

Los antioncogenes o genes tumor supresor, son genes específicos cuya presencia impide la aparición de dicha neoplasia. A diferencia de lo que ocurre con los oncogenes, es imprescindible la desaparición de los 2 genes, en ambos alelos, para que el tumor aparezca. Se han descubierto hasta el momento 7 antioncogenes, de los cuales el P53 y RB son los más conocidos.

La proliferación celular incontrolada (cáncer) se debe a una alteración genética en uno o varios puntos con modificación de la función de aquellos genes que intervienen en la proliferación o diferenciación celular. El crecimiento invasor de un tumor o la producción de metástasis se debe a mutaciones genéticas adi-

cionales posteriores.

A nivel de la vejiga urinaria se determinó que se produce una sucesión de alteraciones genéticas a medida que el tumor se torna infiltrante y en clara relación con el estadio tumoral.

El presente estudio asocia las tradicionales evaluaciones del grado histológico y el estadio tumoral a la determinación inmuno histoquímica de la sobreexpresión de la proteína mutada P53 y a la ploidía nuclear morfométrica.

MATERIAL Y METODO

- Se estudiaron retrospectivamente 30 pacientes con diagnóstico de carcinoma transicional de vejiga, 29 de ellos valorables para el trabajo actual, quienes cumplieron con los requisitos clínicos, endoscópicos y de imágenes seleccionados para tal fin.
- Del total de pacientes el 79.81 % pertenecieron al sexo masculino y el 20.68 % al sexo femenino, con una edad promedio de 65.4 años.
- Anatomopatológicamente los tumores fueron clasificados según el grado de diferenciación en: bien diferenciados, moderadamente diferenciados e indiferenciados. (Mostolli, 1973).
- Según la UICC se estadiaron a los pacientes en tumores superficiales (T0-T1) y tumores infiltrantes (T2 en adelante).
- Los materiales de los 29 pacientes estudiados provenían de biopsias endoscópicas y resección de piezas quirúrgicas y se analizaron a doble ciego. El seguimiento clínico fue de un período superior a los 2 años.
- Los pacientes fueron estudiados con morfometría nuclear. La ploidía nuclear fue realizada con un analizador de imágenes CAS 120.

El análisis cuantitativo de la ploidía es utilizado para medir la cantidad de ADN de las células en un preparado microscópico. El principio básico es simple:

1. Se utiliza coloración de Feulgen.
2. Se clasifican las densidades ópticas de cada subunidad de la imagen.

3. Se efectúa la suma de dichas densidades ópticas para cada núcleo. El aparato es calibrado utilizándose células con una cantidad conocida de ADN. Los resulta-

dos se representan en un histograma.

4. Se dividen los tumores en diploides y aneuploides.

• **El P53** como método de valoración pronóstica en tumores uroteliales se realizó mediante técnicas de inmunohistoquímica, con el objetivo de saber cuál es el valor real de dicha determinación. Dicha determinación se realizó por el sistema Avidina-Biotina, en secciones histológicas de 5 mm de espesor de materiales preservados en parafina. Los cortes fueron colocados sobre portaobjetos con Poly-Lysine. El procedimiento técnico comprendía la desparafinización, hidratación, bloqueo de peroxidasa por 15' y la incubación con el anticuerpo primario durante toda la noche a 4 grados centígrado, con dilución 1:100 y posteriormente la incorporación de antisuero biotinilado y terciario con 20' de incubación cada uno. La reactividad del P53 fue visualizada usando el cromógeno diaminobencidine y hematoxilina para contrateñir. Se utilizó como control negativo los linfocitos y células estromales que no demostraron inmunorreactividad.

• Se evaluó únicamente la inmunorreactividad nuclear que fue clasificada como:

• Negativa o no reactiva.

• Positiva, con tinción nuclear mayor del 5 %.

• Los estudios realizados fueron analizados sin conocimiento del estadio tumoral y de los hallazgos clínicos.

• El análisis estadístico de los datos proporcionados por la investigación presente se realizó con el programa Epiinfo ve.

DISCUSION

La evaluación de los distintos parámetros consignados en este trabajo nos permiten realizar las siguientes consideraciones:

1. ESTADIO TUMORAL:

• El mayor porcentaje de los pacientes evaluados tenían un estadio superficial (72.41 %).

• Casi la mitad de los mismos (47.6 %) permanecieron

RESULTADOS

El análisis de los factores pronósticos del cáncer vesical de los 29 pacientes estudiados fue dividido para su evaluación en:

- Estadío tumoral.
- Grado de diferenciación.
- Ploidia nuclear.
- P53.

1. ESTADIO TUMORAL: Los 29 enfermos evaluados se dividieron según su estadío en:

• Tumores superficiales: 21 pacientes 72,41 %

La evolución clínica de los mismos mostró que:

a. Enfermedad ESTABLE: 10 pacientes 47.6 %

b. RECURRENCIA sin progresión: 04 pacientes 19.4 %

c. PROGRESION: 07 pacientes 33.3 %

• Tumores infiltrantes: 08 pacientes 27.58 %

Pacientes tratados con cistectomía radical y con la siguiente evolución:

a. ESTABLE 01 paciente 12.5 %

b. PROGRESION 7 pacientes 87.5 %

2. GRADO DE DIFERENCIACION: El análisis histopatológico evidenció:

• **Tumores grado II:** 15 pacientes 51.7 %

a. ESTABLES: 9 pacientes 60 %

b. RECURRENCIA 3 pacientes 20 %

c. PROGRESARON: 3 pacientes 20 %

• **Tumores grado III:** 14 pacientes 48.3 %

a. ESTABLES: 2 pacientes 14.2 %

b. RECURRENCIA 1 pacientes 7.1 %

c. PROGRESARON: 11 pacientes 78.5 %

3. PLOIDIA NUCLEAR: La evaluación de los estudios realizados mostraron que:

• **Tumores Diploides:** 12 pacientes 41.3 %

a. ESTABLES: 7 pacientes 58.3 %

b. RECURRENCIA 3 pacientes 25 %

c. PROGRESARON: 1 pacientes 8.3 %

• **Tumores Aneuploides:** 17 pacientes 58.6 %

a. ESTABLES: 4 pacientes 23.5 %

b. RECURRENCIA 1 pacientes 5.8 %

c. PROGRESARON: 12 pacientes 70.5 %

4. P53: El análisis inmunohistoquímico de los preparados histológicos mostró que:

• **P53 negativo:** 5 pacientes 17.2 %

a. ESTABLES: 3 pacientes 60 %

b. RECURRENCIA 2 pacientes 40 %

c. PROGRESARON: pacientes 0 %

• **P53 positivo:** 24 pacientes 87.7 %

a. ESTABLES: 8 pacientes 33.3 %

b. RECURRENCIA 2 pacientes 8.3 %

c. PROGRESARON: 13 pacientes 61.9 %

estables con buen pronóstico de la enfermedad, el 19,4 % recurrió sin progresar.

- El 33.3 % restante de los enfermos con tumor superficial progresaron, de éstos el 57.1 % fallecieron, constituyéndose en un grupo de alto riesgo imprescindible de analizar con otros factores pronósticos.
- El 87,5 de los pacientes con tumor infiltrante tratados con cistectomía radical, seguramente fueron subestadificados clínicamente, falleciendo el 100 % de los mismos, resaltando la importancia de toma de decisiones terapéuticas adecuadas en tiempo y forma.

2. GRADO DE DIFERENCIACION TUMORAL:

- Cuando analizamos los pacientes, independientemente del estadio tumoral, objetivamos que casi la mitad de los enfermos (51,7 %) fueron grado II y que el 48.3 % tenían un grado III de diferenciación.
- Sin embargo la evolución de los 2 grupos marcó diferencias significativas, a saber, los pacientes portadores de carcinoma grado II tuvieron en un 50 % de los casos buena evolución (estables), en comparación con el 78.5 % de progresión para los carcinomas grado III.
- En ambos grados los pacientes que progresaron fallecieron en un alto porcentaje (66.6 y 80 % respectivamente).
- El análisis estadístico reveló que el grado de diferenciación, en relación a los otros parámetros evaluados y al pronóstico de la enfermedad, fue el ítem con mayor significación $p < 0,04$.

3. PLOIDIA NUCLEAR MORFOMETRICA: Los resultados obtenidos y la relación de éstos con otros parámetros, permiten realizar las siguientes consideraciones:

- El mayor porcentaje de los tumores superficiales grado II son diploides (60 %) los cuales tienen un pronóstico favorable. (77.7 % estables), con 0 % de progresión.

- Los tumores aneuploides, grado II, superficiales, tienen mayor riesgo de recurrencia y progresión (16.6 y 50 % respectivamente).

- En cambio los tumores superficiales grado III evidenciaron un 80 % de aneuploidía, de éstos el 80 % progresó, falleciendo el 50 % de los mismos.

- Los tumores infiltrantes, todos grado III, 75 % aneuploides, tuvieron muy mal pronóstico progresando el 83.3 % de los enfermos, el 100 % de los cuales fallecieron.

4. **P53:** La revisión de nuestros resultados y de la literatura internacional nos permite realizar los siguientes aportes:

- Pacientes con tumores superficiales grado II-III y P53 (+) tienen más de un 60 % de posibilidades de progresar.

- Los pacientes con tumores superficiales y P53 (-) pueden ser interpretados como pacientes de bajo riesgo de recurrencia y progresión.

- Los pacientes con tumores infiltrantes y P53 (+) tienen un mal pronóstico en relación a la sobrevida independientemente de la terapéutica utilizada.

CONCLUSIONES

- EL GRADO DE DIFERENCIACION sigue siendo comparativa y estadísticamente el factor pronóstico más significativo.

- Los pacientes con TUMORES SUPERFICIALES, GRADO III, ANEUPLOIDES y P53 (+), factores pronósticos asociados, implican potencialmente un grupo de riesgo para recurrir y progresar, lo que implica tomar decisiones terapéuticas acordes con el riesgo potencial de vida del paciente.

- Los pacientes con TUMORES INFILTRANTES, GRADO III, ANEUPLOIDES y P53 (+), tienen un muy mal pronóstico en relación a la sobrevida, con un elevado porcentaje de enfermos que progresan y fallecen.

- Finalmente resaltamos que el estudio de pacientes

con carcinoma vesical infiltrantes se efectuó como parte del análisis, pero el objetivo principal del trabajo estuvo destinado a destacar a pacientes con estadio superficial de la enfermedad con alto potencial biológico de progresión.

BIBLIOGRAFIA

1. Herr HW. Staging invasive bladder tumors, *J Surg Oncol* 51:217-220, 1992.
2. Paulson DF. Critical review of radical cystectomy and indicators of prognosis. *Sem Urol* 11:205-213, 1993.
3. Reading J, Hal RR, Parmar MKB. The application for a prognostic factor analysis. *Brit J Urol* 75:604-607, 1995.
4. Torti F, Lum BL, Freiha F. Superficial bladder cancer: the primacy of grade in the development of invasive disease. *J Clin Oncol* 5: 125-130, 1987.
5. Murphy WM, Emerson LD. Flow cytometry vs urinary cytology in the evaluation of patients with bladder cancer *J Urol* 150:1751-1756, 1993.
6. Bauer TW, Tubbs RR, Edinger MG. A prospective comparison of DNA quantitation by image and flow cytometry. *ACJP* pp. 332-326, 1990.
7. López Beltrán A, Croghan GA. Prognostic factors in survival of bladder cancer. *Cancer* 70:799-807, 1992.
8. Borland RN, Partin AW. The use of nuclear Morphometry in predicting recurrence of transitional cell carcinoma. *J Urol* 149:272-274, 1993.
8. Borlan RN, Partin AW. The use of nuclear Morphometry in predicting recurrence of transitional cell carcinoma *J Urol* 149:272-274, 1993.
9. Aprikian AG, Sarkis AS. Biological markers of prognosis in transitional cell carcinoma of the bladder. Current concepts. *Sem Urol* 11:137-144, 1993.
10. Lopponen P. Over-expression of the P53 nuclear oncoprotein in transitional cell carcinoma of the bladder and its prognostic value. *Int J Can* 53:365, 1993.
11. Sarkisa, Dalbagni B. Nuclear over expression of p53 protein in transitional cell carcinoma. *J. Nat Cancer Inst* 85:53, 1993.
12. Toyooki U, Chieki W, Hiromori I. p53 Mutations and Prognostic in bladder tumors *J Urol* 153, 1907-1104, 1996.