

TRABAJO GANADOR DEL PREMIO "SALVADOR PASCUAL" 2002 DE LA ASOCIACIÓN MURCIANA DE UROLOGÍA

CIRUGÍA RADICAL EN TUMORES TRANSICIONALES DE VIAS ALTAS, CAUSAS HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS QUE DETERMINAN EL PRONÓSTICO EN SU EVOLUCIÓN

*F.García,L.O.Fontana,J.Gª Ligeró,I.Arcas,*F. Martínez*,M.Tomás,J.L.Rico,A.Sempere*

Servicio de Urología Hospital General Universitario de Murcia

*Servicio de Anatomía Patológica Hospital General universitario de Murcia**

RESUMEN

Presentamos una serie de 61 pacientes sometidos a cirugía radical por tumores uroteliales de vías altas en los que hemos estudiado factores personales e histológicos así como inmunohistoquímicos (P53 y C-erb-2), que podían influir en su evolución.

Encontramos relación estadísticamente significativa entre muerte tumor dependiente / estadio patológico; entre muerte tumor dependiente también y linfadenectomía positiva y presencia de adenopatías positivas en la TC. La sobreexpresión P53 se relaciona de forma estadísticamente significativa con muerte de causa tumor dependiente; no ocurre esto con la sobreexpresión de C-erb-2, que es más inespecífico.

En todas las relaciones estadísticamente significativas hemos analizado las curvas de supervivencia y finalmente realizamos análisis multivariante (P53/estadio patológico/C-erb-2) apreciando que no hay una mayor porcentaje en su conjunto de muerte tumor dependiente de la que cabría esperar de los tres factores por separado, siendo especialmente dependiente de la sobreexpresión de P53.

INTRODUCCION

En la evolución de los tumores uroteliales influyen una serie de factores: personales, hábitos histopatológicos e inmunohistoquímicos. Dentro de estos últimos podemos decir que la activación de protooncogenes, como el oncogen C-erb-2 que codifica una proteína similar al receptor de crecimiento epidermal, y puede contribuir al crecimiento celular, o la producción de genes supresores anómalos (P53), que no hacen adecuadamente su función (identificar errores en fase G1 para evitar que se reproduzcan en fase S del ciclo celular), pueden inducir inestabilidad génica, que constituye una de las bases para el desarrollo de tumores.

Otros factores a tener en cuenta eran los de hábitos fundamentalmente el fumar, está establecido como factor favorecedor del desarrollo de tumores del tracto urinario¹, o el grado, siendo los de alto grado con más frecuencia invasivos¹.

MATERIAL Y METODO

Estudio retrospectivo multifactorial de una serie de 61 pacientes, de los cuales 9 eran mujeres y 52 varones con una edad media de 68 años (rango de 31 intervenidos de forma radical por tumores transicionales de vías altas en los que analizamos hábitos personales, factores histológicos e histoquímicos (P53 y C-erb-2), para ver si influían en su evolución.

El método histoquímico empleado para el estudio de la sobreexpresión de P53 y C-erb-2 fue el de la AVIDINA - BIOTINA - PEROXIDASA en material parafinado con un anticuerpo monoclonal específico y un segundo anticuerpo, siendo los criterios de valoración los siguientes para la sobreexpresión de P53 y C-erb-2: 0, menos del 5%, +, hasta el 25%; ++, hasta el 50%; +++, más del 50%.

El método estadístico utilizado fue el test de Chi-cuadrado Pearson para variables cualitativas y con análisis de residuos en algunos casos para ver las relaciones entre valores concretos de las variables. También se hizo análisis de las curvas de supervivencia con validación estadística según el test de Mantel-Cox y al final análisis multivariante estadio patológico / P53 / C-erb-2.

Todos los niveles de significación estadística se establecieron en P menor del 5%.

RESULTADOS

Dentro de los hábitos personales estudiamos el hábito tabaquico, presentando antecedentes sólo el 13%, aunque no figura el dato en la Hª clínica en el 39%, por lo que realmente no es valorable (fig. 1).

El motivo de consulta inicial más frecuente fue hematuria en un 39%, aunque había un 26% en donde se descubrió de forma accidental en revisión por tumor de vejiga. En un 58% se diagnosticó por urografía intravenosa.

sola y en un 23% con ecografía añadida y hubo que confirmar con TC o ureteroscopia en un 7% y 5% respectivamente. En un 85% fue un tumor único, de crecimiento predominantemente papilar(79%), de localización predominante en pelvis renal(30%) o ureter pelviano(26%) y en lado izquierdo(52%).

La intervención mayoritaria fue nefroureterectomía sin desinserción endoscópica(60%), y con desinserción endoscópica(12%). También se realizó pielectomía parcial, nefrectomía parcial, ureterectomía segmentaria, y resección transuretral en algunos casos y en un 7% nefroureterectomía con cistectomía en bloque.

La linfadenectomía fue negativa en 46% y positiva en un 11%, aunque hubo un elevado porcentaje donde no se hizo(36%)(Fig. 2). En la TC previa aparecía adenopatías + en un 5% y negativas en un 87% (fig. 3).

El estadio patológico predominante fue PT1N0M0(31%) PT1NxM0(25%) apareciendo CIS sólo en un 3.5% (fig. 4).

Dentro de los pacientes valorables cuando se estudió la expresión de P53 y C-Erb-2(fig. 5), había 13 pacientes con P53 +++ y otros 13 con P53 ++ (casi la mitad) y en la expresión de C-Erb-2, había positivo ++, 31 pacientes y positivo +++, 10 pacientes(fig. 5 y 6).

En relación a presencia de tumor vesical previo en un 46%, siendo predominante G2 y un 2% de CIS(fig. 7). La media de tiempo hasta la asociación transcurrido fue de 32,6 meses.

En un 21% hubo tumor vesical simultáneo, con un 12% de tumores G2 predominantes y 2% de CIS(fig. 8).

Analizando la relación tumor sólido ó papilar / causa de muerte(tumoral, no tumoral), aunque no es estadísticamente significativo($P = 0.06$), al hacer análisis de residuos observamos una importante relación tumor papilar / supervivencia y muerte tumor dependiente y no tumor dependiente / tumor sólido, con curva de supervivencia de Kaplan-Meier y test de Mantel-Cox estadísticamente significativos (P menor 0.005)(fig. 9 y 10).

Hay relación estadísticamente significativa entre estadio patológico y muerte de causa tumoral(figura 11,12)(tabla 1). Y linfadenectomía positiva y adenopatías + en TC y muerte tumor dependiente (fig. 13,14). Obtuvimos curvas de supervivencia en función de todos estos factores.

Hay relación significativa expresión P53 / supervivencia(fig. 15,16) y no significativa C-Erb-2/ supervivencia(fig. 17,18).

Finalmente se hizo análisis multivariante P53 / C-Erb-2 / estadio con muerte de causa tumoral, no incrementándose la frecuencia y dependiendo casi en su totalidad de sobreexpresión de P53.(fig. 19).

COMENTARIOS

El hábito tabáquico intenso está reconocido en numerosos estudios como factor de riesgo para padecer tumores del tracto urinario¹ en general y del superior en particular, aunque en nuestro estudio no era mayoritaria la población fumadora.

En lo referente a la sobreexpresión del factor P53, según algunos estudios este influye en el grado tumoral(a mayor sobreexpresión P53, mayor grado tumoral)^{2,3}, y estadio(a mayor sobreexpresión, mayor estadio)³, y teniendo un desarrollo evolutivo con peor pronóstico².

Hay estudios que conceden mas importancia a factores histopatológicos como el estadio patológico frente a los factores inmunohistoquímicos; en este sentido, estudios de análisis multivariante revelan la independencia de P53 y anatomía patológica de las piezas quirúrgicas como factores de mala evolución de los tumores transicionales del tracto urinario superior³.

En algunos estudios el valor de P53 como factor pronostico en la evolución de los tumores uroteliales de vías altas, no es estadísticamente significativo³, en nuestro estudio si lo es(P menor de 0.005) y el estadio patológico también es estadísticamente significativo, pero como factores independientes.

Hay estudios que revelan que una baja expresión de P53 puede indicar una mejor evolución en pacientes con tumores de alto grado y en los de alto estadio⁴; y cuando hay una sobreexpresión elevada, puede ocurrir al contrario⁵.

Los estudios sobre la sobreexpresión del factor C-Erb-2 han dado resultados mas variables e inespecíficos, ocurriendo en algunos casos como el nuestro, resultado no significativo estadísticamente.

BIBLIOGRAFIA

1.-Bringuier PP, McCredie, M. Sauer y col. Carcinomas of the renal pelvis associated with smoking and phenacetin abuse: p53 mutations and polymorphism of carcinogen metabolising enzymes. *Int.J.Cancer* 1998 Oct 23. 79(5), P 531-6.

2.-Furihata M, Ohtsuki Y, Sonobe H. y col. Prognostic significance of cyclin E and p53 protein overexpression in carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Br.J.Cancer* 1998 Mar. 77(5). P 783-8.

3.-Jinza S., Takano Y. y col. Prognostic significance of p53 prtein overexpression in transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Urol. Int.* 1998 60(3). P 147-51.

4.-Rey A., Lara PC., Redondo E. y col. Overexpression of p53 in transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. Relation to tumor proliferation and survival. *Cancer*. 1997 Jun 1. 79(11). P 2178-85.

5.-Kong C., Liu T., y col. Clinical importance of p53 gene mutation and PCNA expression in ureteral and renal pelvic cancers. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih.* 1996 Nov. 18(6). P 436-8.

Hábito tabaquico

A 3D pie chart titled 'Hábito tabaquico' showing the distribution of smoking habits. The chart is divided into three segments: a large dark segment representing 'Fumador' at 48%, a medium light segment representing 'No fumador' at 29%, and a small white segment representing 'No indicado' at 23%. A legend to the right of the chart identifies these categories with corresponding boxes.

Hábito	Porcentaje
Fumador	48%
No fumador	29%
No indicado	23%

Fumadores 48.No fumadores 29.No indicado 23

Figura 2

Linfadenectomía

Positiva 7
Negativa 28
No se hizo 22

Categoría	Porcentaje
Positiva	46%
Negativa	11%
No se hizo	36%
No datos	7%

Figura 3

**Adenopatías
Previas en TC**

**Positiva 3
Negativa 53
No dato 5**

Resultado	Cantidad	Porcentaje
Positiva	3	6%
Negativa	53	94%
No dato	5	10%

Figura 4

Anatomía patológica y CIS

PTINOM	Cases
PTINOM0	1
PTINOM1	15
PTINOM2	7
PTINOM3	4
PTINOM4	3
PTINOM5	2
PTINOM6	2
PTINOM7	2
PTINOM8	2
PTINOM9	2
PTINOM10	2
PTINOM11	2
PTINOM12	2

CIS 2 No CIS 55

Figura 5'

VALORACION + PROTOONCOGENES Y 6 SUPRESORES

CERB-2	P53
	

Figura 5

VALORACION + PROTOONCOGENES Y 6 SUPRESORES

P53

Legend:

- Negative
- P53 +
- P53 ++
- P53 +++

Approximate values from the chart:

Category	Negative	P53 +	P53 ++	P53 +++
Group 1	0	0	0	0
Group 2	0	0	0	0
Group 3	0	0	0	0
Group 4	0	0	0	0
Group 5	0	0	0	0
Group 6	0	0	0	0
Group 7	0	0	0	0
Group 8	0	0	0	0
Group 9	0	0	0	0
Group 10	0	0	0	0
Group 11	0	0	0	0
Group 12	0	0	0	0
Group 13	0	0	0	0
Group 14	0	0	0	0
Group 15	0	0	0	0
Group 16	0	0	0	0
Group 17	0	0	0	0
Group 18	0	0	0	0
Group 19	0	0	0	0
Group 20	0	0	0	0

Negative 8 Positivo + 16 Positivo ++ 13 Positivo +++ 13

Figura 6

VALORACION + PROTOONCOGENES Y 6 SUPRESORES

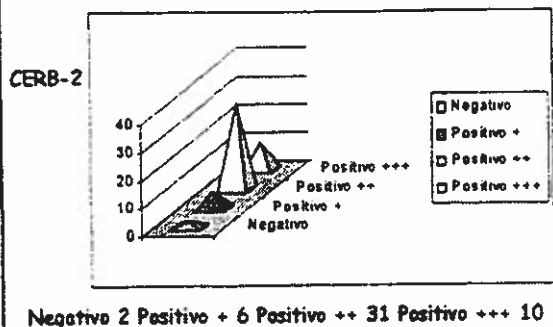


Figura 7

RELACION CON TM VESICAL PREVIO

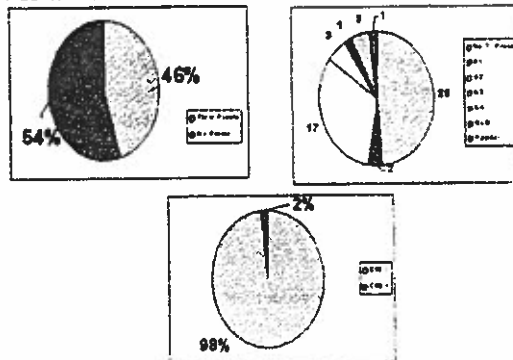


Figura 8

RELACION CON TM VESICAL SIMULTANEO

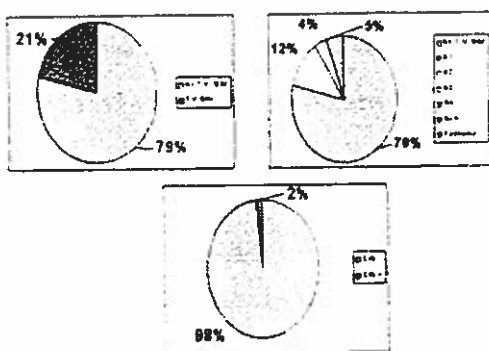
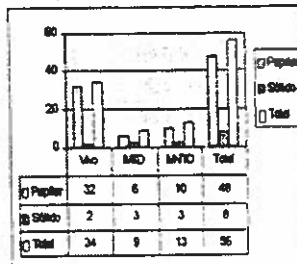


Figura 9

CALCULO DE RELACION ENTRE VARIABLES



Relación tipo- causa
De muerte tumoral

No es estadísticamente
Significativo(P 0.06)
Si lo sería si agrupamos
MTD y MNTD en cuyo
Caso P menor 0.005

Análisis de residuos mucha relación Papilar-vivo y
MTD y MNTD con sólido

Figura 10

Curva de supervivencia tipo(papilar-sólido) -causa de
Muerte P menor de 0.005 Mantel-Cox

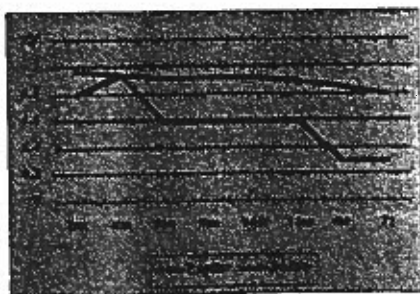
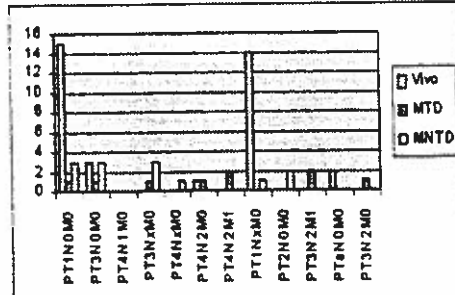


Figura 11

CALCULO DE RELACION ENTRE VARIABLES



AP y
Causa
muerte

P menor 0.005

Tabla 1

CALCULO DE RELACION ENTRE VARIABLES

Fuerte relación:

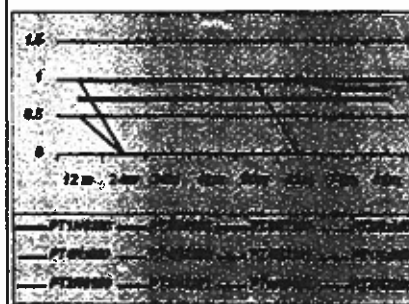
- PT1NOM0 y PT1NOM0 con vivo
- PT4N2M1 y PT3N2M1 con MTD

AP y
Causa
muerte

Fuerte relación inversa con:

- PT1NOM0 y PT1NOM0 con MTD
- PT3NOM0 y PT4N2M1 con vivo

Figura 12

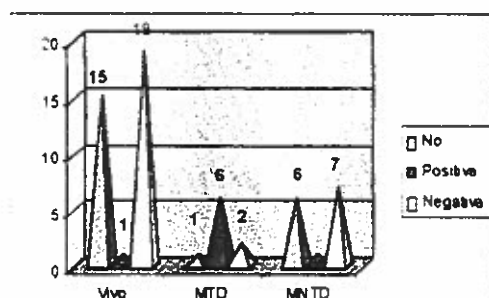


Curva de super-
Vivencia para AP

Estadísticamente
Significativa P
menor 0.005
(Mantel-Cox)

Figura 13

Linfadenectomía y causa de muerte P menor 0,005



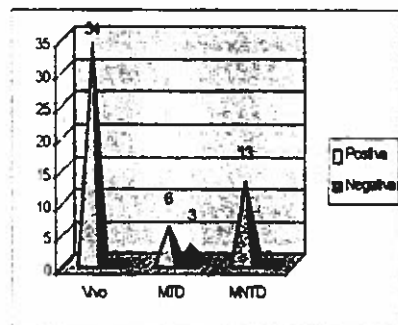
Curva supervivencia

Curva de supervivencia para linfadenectomía(positividad)
P menor de 0.005 Mantel-COX



Figura 14

Tabla contingencia adenopatía TC-muerte tumoral/NT



Chi cuadrado
Pearson
P menor 0.005

Curva de supervivencia

Curva de supervivencia adenopatías en TC y supervivencia
P menor 0.005 Mantel-Cox



Figura 15

Representación de tabla de contingencia P53/supervivencia

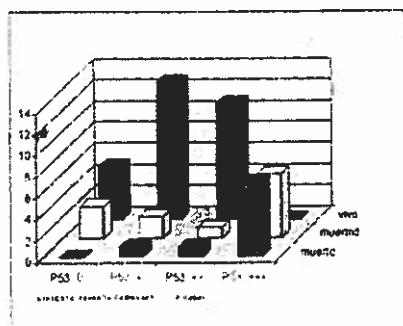


Figura 16

Curva de supervivencia en función de + de P53
Estadísticamente significativo P menor de 0.005 Mantel-C.

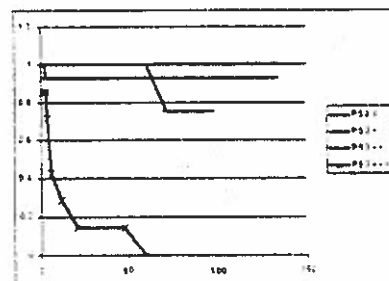


Figura 17

Gráfico de tabla de contingencia CERB2/supervivencia
P mayor de 0.005

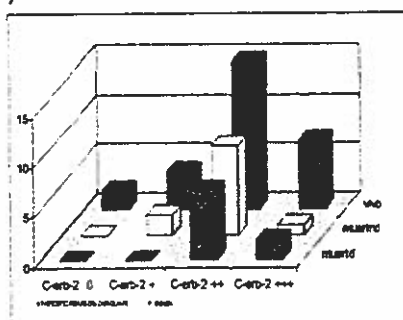


Figura 18

Curva de supervivencia en función de + de Cerb-2
No significativo P mayor de 0.005 Mantel-C.

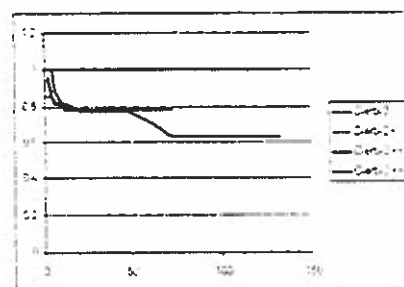


Figura 19

Análisis multivariante P53 Cerb-2 y A.Patológica
ESTUDIO MULTIVARIANTE DENSIDAD DE SUPERVIVENCIA (COX)

PASO 0

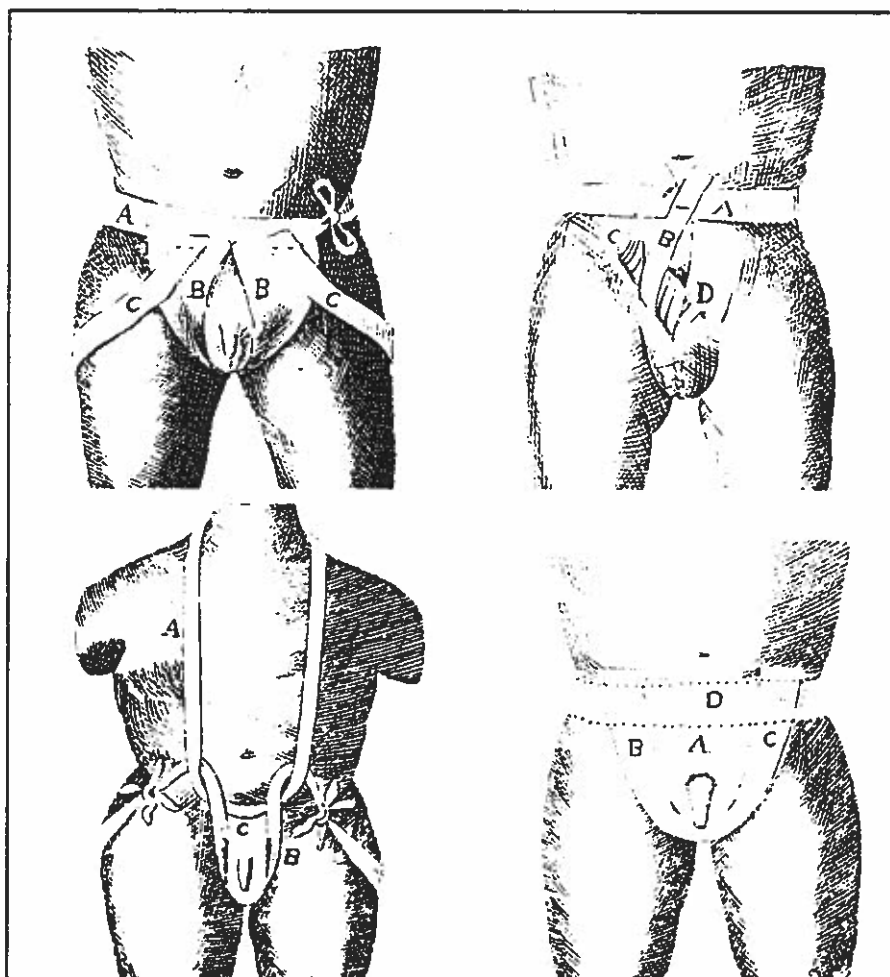
VARIABLE	APROX CHI ²		P-VALUE
	ENTER	REMOVE	
16 AP	3,16		0,0756
19 p53	22,51		0,0000
20 cerb2	1,20		0,0756

PASO 1

VARIABLE	APROX CHI ²		P-VALUE
	ENTER	REMOVE	
16 AP	1,71		0,1913
19 p53		22,51	0,0000
20 cerb2	0,06		0,8079



BOLETÍN DE LA ASOCIACIÓN MURCIANA DE UROLOGÍA



Año VII - Nº 8. MURCIA, noviembre 2002