

## VALOR PRONOSTICO DE LA DETERMINACION ABH EN TUMORES TRANSICIONALES DE VEJIGA

Dra. Solís, E. - Bioq. Arriaga, S., y Bioq. Biondi, C.\* - Dra. Provenzal, O.\*\*

Está comprobado que alrededor de 70 % de los pacientes con cáncer de vejiga de bajo estadio sufrirán recurrencias. Estas recurrencias pueden ser invasivas o metastásicas.

Corrientemente, no hay método disponible para detectar aquellos pacientes que están destinados a experimentar cambios anaplásticos ulteriores. Todo aporte que se haga al respecto resultará de gran utilidad para sugerir el tratamiento adecuado, mientras estas lesiones sean controlables.

Los datos a disposición del urólogo, antecedentes personales, tacto bimanual abdominorrectal pre y posquirúrgico, evaluación de alteraciones uroteliales, mediante resección endoscópica en varias localizaciones, determinación del tipo histológico de la biopsia y/o del material obtenido en cirugía, no le permiten predecir con mayor exactitud la evolución de estos tumores.

Por todo esto, la experimentación clínica se abocó al estudio de nuevos parámetros, entre ellos la actividad proliferativa del urotelio mediante el índice mitótico con timidina marcada.

Además, varios investigadores han estudiado la correlación entre los antígenos ABH de la superficie celular y la transformación maligna de las células.

Los antígenos ABH son marcadores genéticos perfectamente desarrollados en casi todas las células del organismo. Ellos aparecen a los 20 días de vida intrauterina, en endodermo y mesodermo, que darán lugar a la formación de los tejidos. La mayor distribución de los mismos se observa en la veinteaava semana de vida intrauterina, período de organogénesis. El urotelio vesical es un tejido en el cual se los observa en desarrollo progresivo, desde las células basales a las superficiales, en las cuales se demuestran antígenos específicos al grupo del paciente: antígenos A y H en individuos A, antígenos B y H en individuos B y antígenos H en individuos O.

En sentido inverso, es decir con mayor evolución en las células basales, se observan los antígenos Pr (sistema que, junto con el ABH, se ubican en los llamados glucoconjugados de la membrana en la actual definición de grupos sanguíneos).

El antígeno o sustancia H es el sustrato precursor de los antígenos A y B. Los antígenos A y B se desarrollan por adición de un azúcar inmunodominante:  $\alpha$  galactosamina y D galactosa, respectivamente transportados por  $\alpha$  galactosamina transferasa y D galactosa transferasa, enzimas codificadas por los genes A y B.

### Material y métodos

Nuestro grupo de trabajo se ha planteado un estudio retrospectivo de antígenos ABH en células de tumor transicional de vejiga, incluidos en tacos de parafina del archivo anatomopatológico de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Rosario, lo que permitió cotejar todos los datos, evolución, tratamiento y sobrevida. Desde 1985, se agregó el estudio prospectivo en tejido recién extraído por biopsia o cirugía y procesado en fresco. Por razones económicas y prácticas, no se emplearon los antisueros monoclonales revelados por el sistema PAP o biotina-avidina; en cambio se adoptó la técnica de inmunoadherencia, utilizando antisueros humanos anti-A y anti-B, policlonales, llevados a su dilución óptima, y lectina anti-H procesada en nuestro laboratorio, a partir del Uley Europeus, en iguales condiciones. El revelado se efectuó por tratamiento de los cortes expuestos a los antisueros con suspensiones de los glóbulos rojos correspondientes. Se leyó al microscopio de luz con un aumento de 40  $\times$ .

### Criterios para la lectura

*Positivo*: cuando se observan hemáticos adheridos al tejido tumoral. La magnitud de esta adhesión se expresó con una variabilidad de 1 a 3+. Se utilizaron como *testigo positivo*: mucosa normal, endotelio vascular, y como *testigo negativo*: tejido adipo.

Además, en los materiales obtenidos en cirugías actuales, hemos aplicado la técnica de inhibición de la aglutinación.

Entre otros datos que se tuvieron en cuenta: primer síntoma y consulta precoz, se evaluó el grado de anaplasia (de I a IV) según las clasificaciones de Ash y el grado de infiltración de la pared vesical, según normas de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC).

Se estudiaron 52 casos, 35 con técnica de inmunoadherencia, 17 con técnica de inhibición de la hemaglutinación. En 10 casos se aplicaron ambas.

El resultado ( $\pm$ ) indica presencia de antígenos específicos en menos de 20 % de superficie tumoral. No lo registramos como negativos debido a que en el seguimiento de sucesivas biopsias negativas la aparición de antígenos específicos podría señalar la posibilidad de un cambio en la evolución de un paciente (2 casos de nuestra casuística).

### Estudio de antígenos ABH en tumor incluido en taco de parafina

Grado (ASH)	Profundidad (UICC)	Antígeno ABH	
		Positivo	Negativo
G <sub>0</sub> (N° 2)	P <sub>0</sub> n=2	1: (+ + +)	1: (-)
G <sub>1</sub> (N° 8)	P <sub>x</sub> n=6	2: (+ +)	4: (-)
	P <sub>1</sub> n=2	1: (+)	1: ( $\pm$ )
G <sub>2</sub> (N° 13)	P <sub>x</sub> n=7	1: (+)	5: (-)
	P <sub>1</sub> n=1	4: ( $\pm$ )	
	P <sub>2</sub> n=4	3: (+ +)	
	P <sub>4</sub> n=1		
G <sub>3</sub> (N° 12)	P <sub>x</sub> n=5	1: (+ + +)	3: (-)
	P <sub>2</sub> n=4	3: (+ +)	
	P <sub>3</sub> n=1	3: (+)	
	P <sub>1</sub> n=2	2: ( $\pm$ )	

TOTAL: 35

### Estudio de antígenos ABH en material tumoral fresco

Grado (ASH)	Profundidad (UICC)	Antígeno ABH	
		Positivo	Negativo
G <sub>0</sub> n=1	P <sub>0</sub> n=1	1	
G <sub>1</sub> n=6	P <sub>x</sub> n=6	2	4
	P <sub>2</sub> n=1		2
G <sub>3</sub> n=8	P <sub>x</sub> n=2	3	5
	P <sub>2</sub> n=5		
	P <sub>4</sub> n=1		

TOTAL: 17

\* Departamento de Patología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacia, Universidad Nacional de Rosario.

\*\* Profesora Adjunta Cátedra de Urología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario.

### Correlación técnica de inmunoadherencia vs. inhibición hemaglutinación

Grado (ASH)	Profundidad (UICC)	Correlación de resultados
G <sub>1</sub> n=3	P <sub>x</sub> n=3	Sí (1)
G <sub>2</sub> n=2	P <sub>x</sub> n=1 P <sub>1</sub> n=1	Si (2)
G <sub>3</sub> n=5	P <sub>2</sub> n=4 P <sub>4</sub> n=1	Sí (4)
TOTAL: 10		Correlación 70 % en biopsia inicial.

### Resultados

La presencia, o ausencia, de antígenos en la superficie celular, debe relacionarse –según nuestra interpretación– con el pronóstico clínico de la lesión, ya que hemos observado: tumores con bajo grado de malignidad antígeno ABH–, recidivar con mayor grado y profundidad y tumores con alto grado de malignidad, antígeno ABH+, que, a pesar de recidivar con igual grado de malignidad y profundidad, se mostraron sensibles a los tratamientos y tuvieron sobrevida prolongada.

El 50 % de pacientes con estricto control de su evolución, que eran antígeno positivo en su biopsia inicial, negativizaron su antígeno recidivando con mayor grado de malignidad y/o profundidad.

El 12,50 % con antígeno negativo y alto grado de malignidad, continuaron con antígeno negativo y recidivaron de igual manera.

### Bibliografía

- Cisternino, A., Argona, F., Garboglio, A., Ranieri, A., Bassi, P., y Pergoraro, V.: "Antígenos CEA y ABO como signos precoces de malignidad en los uroliomas del tracto urinario superior". Arch. Esp. de Urol., 39, 8 (529-533), 1986.
- Huber, R. P.: "Urology", Supp. 23:10, 1984
- Lange, P. H., Limas, C., y Fraley, E. E.: "Tissue blood group antigens and prognosis in low stage transitional cell carcinoma of the bladder". J. Urol., 52-55, 1978.

El 12,50 % con antígeno fuertemente positivo y bajo grado de malignidad en su biopsia inicial, continuaron con antígeno positivo y recidivaron sin variar su grado.

El 25 % restante se trató de casos antígeno negativo y grado medio de malignidad, luego de ser sometidos a cobaltoterapia, positivizaron su antígeno y recidivaron sin agravar la lesión.

### Conclusiones

La pérdida de los marcadores genéticos ABH de la superficie de las células tumorales, está fuertemente relacionada a un desgraciado pronóstico evolutivo.

La aparición de antígenos luego de determinados tratamientos, sería indicativo del éxito del mismo.

Queremos señalar un hallazgo no descrito en la bibliografía a nuestro alcance, se trata de la presencia de AgH simultáneamente con el antígeno específico. Por ser el antígeno soporte de las especificidades A y B, su sola presencia sería suficiente para considerar al tumor como ABH reactivo.

Desde el punto de vista clínico, proponemos centrar nuestra atención en el diagnóstico, tratamiento y control de los pacientes con tumores grado I, ya que los que resulten antígeno negativos deberán considerarse de alto riesgo, a pesar de ser bajo el grado de malignidad.

### Agradecimientos

Al Prof. Dr. Guillermo Reeves, Dra. Hebe A. de Robledo, Bioq. Patricia Foresto y preparadoras de la Cátedra de Anatomía Patológica Lidia G. de Abud, Ada Bjorkman, Asunta Frijó, Cristina Sacco, Hilda Caprile y Roxana Aguirre.

Sadoughi, N., y col.: "Prognostic value of cell surface antigens using immunoperoxidase methods in bladder carcinoma". Urol., 20:143-146, 1982.

Dra. Sáenz de Chirife, A., Giménez, L., Scorticati, C.: "Propuesta de un nuevo método de puntaje para la predicción de la evolución del carcinoma de vejiga. utilidad de la demostración del antígeno ABO (H) con antisueros monoclonales". Rev. Arg. de Urol. y Nefrología, vol. 51, n° 3, 1985.