

Correlación clínico-histopatológica del cáncer de próstata clínicamente localizado y la angiogénesis

Mayor M.C. José Gadu Campos-Salcedo,*

Cor. M.C. Jesús Javier Torres-Salazar,** Tte. Cor. M.C. Mariana Aragón-Flores,*** Mayor M.C. Abel Antonio Ricardez-Espinosa,**** Mayor M.C. David J. Pacheco-Bouthillier*****

Hospital Central Militar. Servicio de Urología, Ciudad de México.

RESUMEN

Antecedentes. El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más común en el hombre y su tipificación es limitada.

Objetivo. Determinar si la densidad microvascular es un factor pronóstico independiente de la evolución del cáncer de próstata.

Método. Se consideraron en este estudio pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata inicialmente clínicamente localizado que se manejaron con prostatectomía radical retropúbica. Grupo A1: Se estudiaron a los pacientes que no presentaron falla bioquímica. Grupo A2: Se estudiaron a los pacientes que presentaron falla bioquímica.

Resultados: Se realizó una correlación en el grupo que presentó progresión de la enfermedad clasificando a los pacientes por el grupo bien diferenciado, tuvo una media de APE de 8.36 ng/mL, DMV de 28.50 y Gleason de 4 con una media de progresión de 30.90 meses; el grupo moderadamente diferenciado tuvo una media de APE de 10.17 ng/mL, DMV de 51.67 y Gleason de 6.67 con una media de progresión de 15.14 meses.

Conclusiones. Hay una correlación directa entre el tiempo de progresión de la enfermedad y cuentas mayores de densidad microvascular, a mayor angiogénesis hay una progresión más rápida del cáncer.

Palabras clave: Angiogénesis, cáncer de próstata, Gleason.

Introducción

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más común actualmente en el hombre, se estima que afecta aproximadamente a más de 317,000 pacientes por año en Estados Unidos. La incidencia de cáncer de próstata se incrementa directamente con la edad.¹ Nuestra habilidad para etapificar adecuadamente el cáncer de próstata preoperatoriamente es

Histopathological and clinical correlations of clinically located prostate cancer and angiogenesis

Background. Prostate cancer is the most common malignant neoplasia in men and its typification is limited

Objective. Know if microvascular density is an independent prognostic factor in prostate cancer evolution.

Method. We considered in this study patients with clinically localized prostate cancer, who were managed with radical prostatectomy. Group 1: Patients without biochemical failure, group 2: Patients with biochemical failure.

Results. A correlation was done in the group with progression of illness classifying patients according to the well differentiated group which had a prostatic specific antigen (PSA) media of 8.36 ng/mL, a microvascular density (MVD) of 28.5, a Gleason 4, and a time of progression of 30.9 months; moderately differentiated that had a PSA media of 10.17 ng/mL MVD of 51.67, a Gleason of 6.67 and a time of progression of 15.14 months.

Conclusions. Patients with more MVD have a faster progression of cancer.

Key words: Prostate cancer, angiogenesis, Gleason.

limitada. Hay series de estudios que reportan que pacientes evaluados con los parámetros tradicionales son subetapificados en 30% cambiando en el postoperatorio de una etapa clínicamente localizada a localmente avanzada o más. Debido a los resultados mencionados anteriormente en lo referente a la subetapificación preoperatoria, se han realizado esfuerzos por desarrollar o manejar nuevos marcadores biológicos que permitan una evaluación más exacta de la enfermedad.

* Residente del último año del curso de Esp. y en Residencia Urología E.M.G.S. ** Jefe del Servicio de Urología, Hospital Central Militar. *** Jefe del Servicio de Anatomía Patología, Hospital Central Militar. **** Adscrito al Servicio de Urología, Hospital Central Militar. ***** Residente del último año del Curso de Esp. y Residencia en Urología E.M.G.S.

Correspondencia:

Mayor M.C. José Gadu Campos-Salcedo

Servicio de Urología Hospital Central Militar, Boulevard Manuel Ávila Camacho S/N, Col. Lomas de Sotelo, Del. Miguel Hidalgo, México, Distrito Federal.

Recibido: Mayo 23, 2006.

Aceptado: Julio 12, 2006.

Uno de los marcadores biológicos más novedosos para la evaluación inicial y el pronóstico de enfermedades neoplásicas es la densidad microvascular del tejido tumoral. Dicho marcador se ha correlacionado en algunos estudios con la etapa clínica, etapa patológica, metástasis y grado histopatológico del cáncer de próstata. Sin embargo, no se ha logrado demostrar una correlación independiente con la progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado manejados con prostatectomía radical.

Debido a que el crecimiento tumoral y las metástasis dependen de la angiogénesis, una gran parte de la atención se ha enfocado a terapias para interrumpir este proceso.

La terapia antiangiogénica contra las células endoteliales es evaluada actualmente como una terapia novedosa para enfermedades malignas. La ventaja teórica de esta terapia es que las células endoteliales son incapaces de adquirir mutaciones que las lleven a tener resistencia a las drogas. Es ampliamente conocido que la terapia antiangiogénica es de tipo antiproliferativa; sin embargo, estudios recientes han demostrado que la terapia antiangiogénica puede inducir muerte celular programada.

Métodos

Pacientes

Se consideraron en este estudio pacientes con diagnóstico inicial de cáncer de próstata clínicamente localizado que se manejaron con prostatectomía radical retropúbica en el periodo de enero de 1999 a diciembre del 2003.

Se revisaron las laminillas del estudio histológico de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente localizado manejados con prostatectomía radical retropúbica en las fechas descritas previamente.

Posteriormente se clasificó a los pacientes en dos grupos, basándose en las siguientes características:

1. Confinamiento al órgano.
2. Penetración capsular.
3. Infiltración de las vesículas seminales.
4. Metástasis a ganglios regionales.

Grupo de estudio

Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente localizado y sin bordes quirúrgicos positivos en resultado histopatológico. Este grupo, a su vez, se dividió en los grupos siguientes:

Grupo A-1

En este grupo se estudiaron a los pacientes que no presentaron falla bioquímica y se estudiaron las siguientes variables:

1. Clasificación de Gleason.
2. Densidad microvascular con técnica de complejo Avidina-biotin-peroxidasa.
3. Antígeno prostático específico preoperatorio.

4. Fecha de falla bioquímica y progresión.

Posteriormente se realizó una correlación de variables a fin de observar si existía relación entre Gleason y densidad microvascular y entre APE y densidad microvascular.

Grupo A-2.

En este grupo se estudió a los pacientes que presentaron falla bioquímica demostrada.

Posteriormente se realizó una correlación de variables a fin de observar si existen las siguientes relaciones:

1. Relación en la densidad microvascular y la progresión tumoral en tiempo.
2. Relación entre Gleason y densidad microvascular.
3. Relación entre APE y densidad microvascular.

Medición de densidad microvascular

La cuantificación de la densidad microvascular tumoral se determina buscando en la laminilla marcada mediante inmunohistoquímica con anticuerpo CD 31, en un aumento bajo e intermedio (40X y 100X) para determinar las áreas de mayor neovascularidad en el tumor (conteo de punto caliente) después de identificar las áreas más vascularizadas del tumor la densidad de microvascularización (DMV), es cuantificada por un solo observador sumando los microvasos individualmente cuatro campos octagonales de gran aumento no traslapados (400 X) con un área de campo de 0.79 mm² /400 X, 3.14 mm² total.

Estadística

1. Se correlacionó la densidad microvascular de los grupos A1 y A2 con la prueba de T de Student.
2. En el Subgrupo A1 se clasificaron en tres grupos de Gleason bien diferenciado, moderadamente diferenciado y mal diferenciado y se comparará con la densidad microvascular de cada subgrupo con la prueba estadística de Kruskal-Wallis. El subgrupo A1 comparó APE con densidad microvascular utilizando la prueba estadística de ANOVA de un factor.
3. En el Subgrupo A2 se clasificaron en tres grupos de Gleason bien diferenciado, moderadamente diferenciado y mal diferenciado y se comparará con la densidad microvascular de cada subgrupo con la prueba estadística de Kruskal-Wallis. El subgrupo A2 comparó APE con densidad microvascular utilizando la prueba estadística de ANOVA de un factor, se compara tiempo de progresión a falla bioquímica con densidad microvascular utilizando la prueba estadística de ANOVA de un factor.

Resultados

1. Se encontró que del 1 de enero de 1999 al 31 de diciembre del 2003 se diagnosticaron 117 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata clínicamente localizado con prostatectomía radical retropúbica.

2. Se excluyeron un total de 60 pacientes por no tener expediente clínico completo y por no tener acceso a las laminillas para realizar el conteo de densidad microvascular.
3. De los 57 pacientes estudiados 28 pacientes se encontraron con un adenocarcinoma de próstata localizado posterior al tratamiento quirúrgico y 29 pacientes se encontraron localmente avanzados.
4. Once pacientes de los 28 presentaron falla bioquímica y progresión de la enfermedad.
5. Se realizó la correlación entre el valor de densidad microvascular del grupo que presentó progresión de la enfermedad y entre el grupo que no presentó progresión, obteniéndose una media de 47.45 vasos y una desviación estándar de 10.75 en el grupo con progresión y una media de 40.06 vasos y una desviación estándar de 15.95 en el grupo sin progresión, se realizó una correlación mediante T de Student sin demostrar una diferencia estadísticamente significativa con un valor de P de 0.8 (Figura 1).
6. Se realizó una correlación en el grupo que no presentó progresión de la enfermedad clasificando a los pacientes por la diferenciación con base en la suma de Gleason teniendo seis pacientes en el grupo de pacientes bien diferenciados y diez pacientes en el grupo de moderadamente diferenciados y un paciente en el grupo de pacientes poco diferenciados, el grupo bien diferenciado tuvo una media de APE de 8.11 ng/mL, DMV de 38.83 y Gleason de 4, el grupo moderadamente diferenciado tuvo una media de APE de 8.43 ng/mL, DMV de 39.83 y Gleason de 6.0, el grupo poco diferenciado APE de 5.9 ng/mL, 34 DMV de y Gleason de 9, se realizó una comparación de ambos grupos no encontrando una diferencia estadísticamente significativa con una $p > 0.5$.
7. Se realizó una correlación en el grupo que presentó progresión de la enfermedad clasificando a los pacientes por la diferenciación con base en la suma de Gleason teniendo dos pacientes en el grupo de pacientes bien diferenciados, nueve pacientes en el grupo de moderadamente diferenciados y ningún paciente en el grupo de pacientes poco diferenciados; el grupo bien diferenciado tuvo una media de APE de 8.36 ng/mL, DMV de 28.50 y Gleason de 4 con una media de progresión de 30.90 meses, el grupo moderadamente diferenciado tuvo una media de APE de 10.17 ng/mL, DMV de 51.67 y Gleason de 6.67 con una media de progresión de 15.14 meses. Se realizó una comparación de ambos grupos no encontrando una diferencia estadísticamente significativa con una $p > 0.5$.
8. Se observa que en porcentaje progresó 25% (dos de ocho pacientes) de los pacientes con un cáncer bien diferenciado, y 47% (nueve de 19 pacientes) con un adenocarcinoma moderadamente diferenciado.

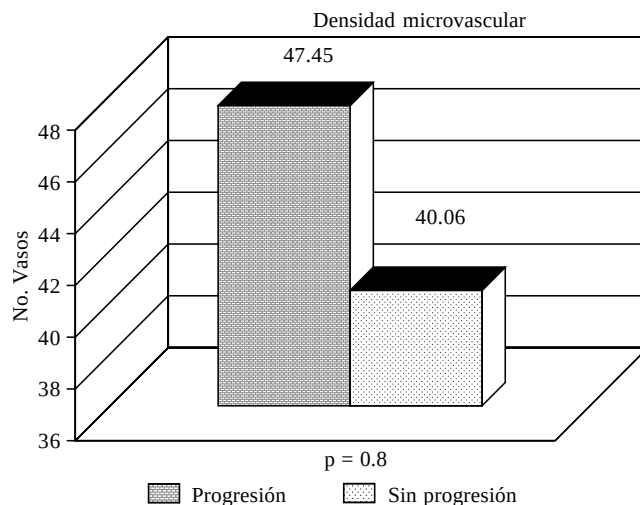


Figura 1. Comparación de la DMV entre los grupos con cáncer de próstata localizado.

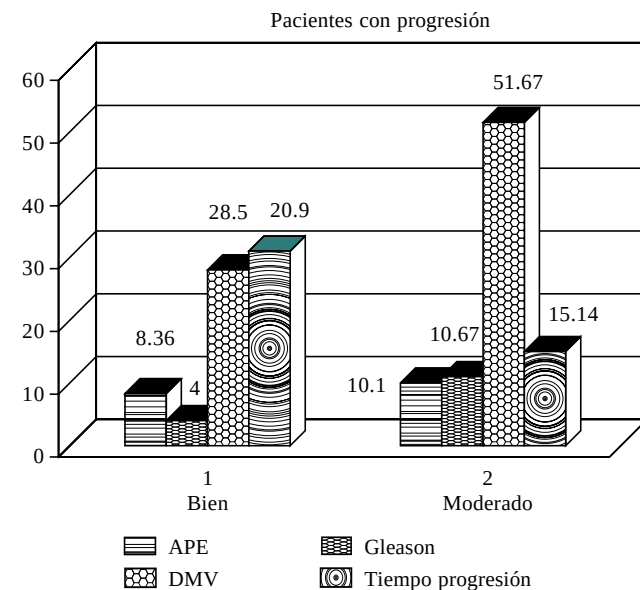


Figura 2. Correlación del APE, Gleason y DMV por grado de diferenciación en grupo con progresión.

de esos tumores, células inflamatorias y vasculatura adyacente, los cuales conformaban un ecosistema altamente complejo que se comunicaba vía señales químicas,² se han escrito un importante número de artículos que han sugerido que el desarrollo tumoral y potencial metastásico depende de la formación de vasos. Algunos estudios clínicos sugieren que la angiogénesis contribuye a la patogénesis del cáncer de próstata y refieren una asociación en la densidad microvascular y la progresión de la enfermedad;³⁻⁶ sin embargo, en nuestro estudio esto se pudo evaluar y se encontraron datos clínicos y comparativos que pueden apoyar esta teoría, pero no encontramos evidencia estadística para sustentar y apoyar estudios previos. En este estudio se pudo demostrar que las cuentas de microvascularidad eran mayores en

Discusión

Desde 1971 cuando Folkman propuso que el crecimiento tumoral dependía de varios factores como la angiogénesis

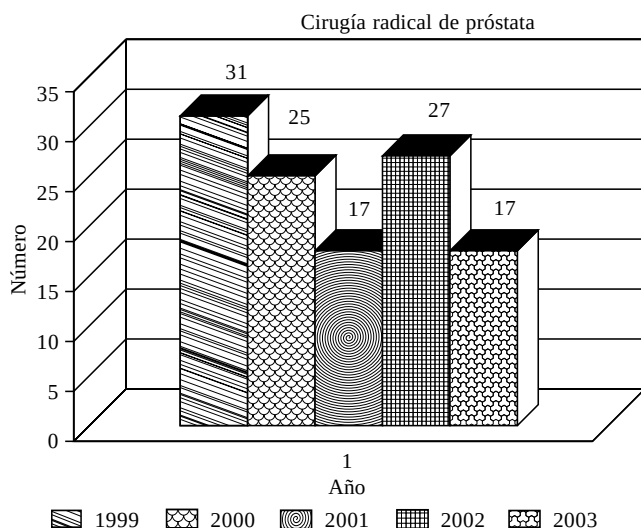


Figura 3. Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado manejados con prostatectomía radical de 1999 a 2003.

los pacientes con tumores en etapas más avanzadas y que se correlacionaron directamente con la suma de Gleason, lo cual concuerda con varios autores que incluso en la década pasada realizaron interesantes estudios para valorar la validez pronóstica independiente de la microvascularidad. En nuestro estudio consistentemente en los dos grupos de pacientes, tanto en los que no mostraron progresión como en los pacientes que presentaron progresión de la enfermedad neoplásica se observó una diferencia en la densidad microvascular encontrada, presentando los pacientes con progresión de la enfermedad cuentas mayores de vasos de neoformación (*Figura 2*).

En cuanto al valor pronóstico de esta enfermedad, estudios clásicos como el de Epstein,⁷ en el cual ellos demostraron que la densidad microvascular es un factor independiente de progresión después de cirugía radical de próstata para tumores con suma de Gleason de 5-7, ya que éstos comprenden la mayoría de los especímenes obtenidos, lo cual concuerda con nuestro estudio en el cual los pacientes con tumores moderadamente diferenciados predominan siendo éstos 67% de los pacientes incluidos en este estudio; sin embargo, no se logró demostrar en nuestro estudio que estos pacientes presentarían una correlación directa entre la angiogénesis y la progresión después de cirugía radical de próstata, lo cual puede estar en relación con el seguimiento de los pacientes, ya que los pacientes del Hospital Johns Hopkins tuvieron un seguimiento mínimo de siete años en comparación con nuestro estudio que presenta como tiempo máximo de seguimiento seis años y tres años como mínimo (*Figura 3*), ya que sí encontramos de forma muy clara que los pacientes que se clasificaron con tumores moderadamente diferenciados progresaron 47% en comparación con 25% de los pacientes bien diferenciados, con respecto a los pacientes con tumores mal diferenciados no fue posible obtener conclusiones debido a que se no contó con el número de pacientes suficientes para realizar una comparación.

Considero que una de las principales variantes en nuestro estudio es que las diferencias observadas en la prevalencia del cáncer que se observa en pacientes europeos o norteamericanos en relación con la mexicana, nos lleva a que la muestra de pacientes no sea la mejor en cantidad de pacientes para lograr obtener una adecuada comparación a fin de buscar resultados clínicamente significativos.

Algunos autores como Izawa afirman que los pacientes con aumento de la microvascularidad tienen un tiempo de progresión menor en comparación con los pacientes con microvascularidad disminuida, esta variable fue evaluada observándose que los pacientes que progresaron con tumores moderadamente diferenciados tuvieron una media de progresión 50% más rápida que los pacientes con tumores bien diferenciados (15 meses vs. 30 meses).

Por lo que nuestro estudio en este momento no puede validar estadísticamente que la angiogénesis sea un factor predictor independiente de la progresión tumoral; sin embargo, nuestros resultados mostraron consistentemente que los pacientes con aumento de la microvascularidad tenían aumentada la probabilidad de progresión de la enfermedad y que el grado de diferenciación mismo va de la mano con respecto a la angiogénesis.

Con base en nuestro estudio no puedo apoyar completamente que la terapia antiangiogénica en sus variantes es útil para retardar la progresión de la enfermedad; sin embargo, autores como Scardino ya están utilizando manejo específico contra la angiogénesis como la fototerapia dinámica con foco en la angiogénesis para cáncer de próstata localizado, el cual es el fundamento de nuestro trabajo.

Agradecimientos

Agradecemos al personal del Archivo Clínico y del Departamento de Patología del Hospital Central Militar su importante participación para la realización de este trabajo.

Al C. Mayor M.C. Jaime Pares Hipólito por su ayuda en la evaluación y realización de este estudio.

Referencias

1. Brawer MK. Quantitative microvessel density: A staging and prognostic marker for human prostatic carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 345-9.
2. Singh H, Dang TD, Ayala GE, Rowley DR. Transforming growth factor- γ induced myofibroblasts regulate LNCaP cell death. *J Urol* 2004; 172: 2421-5.
3. Stewart RJ, Panigrahy D, Flynn E, Folkman J. Vascular endothelial growth factor expression and tumor angiogenesis are regulated by androgens in hormone responsive human prostate carcinoma: evidence for androgen dependent destabilization of vascular endothelial growth factor transcripts. *J Urol* 2001; 165: 688-93.
4. Trojan L, Michel MS, Rensh F, Hackson DG, Alken P, Grobholz R. Lymphatic blood vessel architecture in benign and malignant prostatic tissue: lack of lymphangiogenesis in prostate carcinoma assessed with novel lymphatic marker lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor (LYVE-1). *J Urol* 2004; 172: 103-7.
5. Weidner N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Amer J Path* 1993; 143: 401.

6. Xin Hua Liu. Inhibition of ciclooxigenase -2 Supresses angiogenesis and the growth of prostate cancer in vivo. J Urol; 164: 820-5.
7. Scardino y cols. Photodynamic therapy with Tookad®, for the focal treatment of prostate cancer 21st Congress of the European Association of Urology. Paris 2006.
8. Chung LWK, Baseman A, Assikis V, Zhau HE. Molecular insights into prostate cancer progression: the missing link of tumor microenvironment. J Urol 2005; 173: 10-20.
9. Ferrer. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human prostate cancer: in situ and in vitro expression of VEGF by human prostate cancer cells. J Urol 1997; 157: 2329-33.
10. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med 1971; 285-1182
11. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. J Histochem Cytochem 1981; 29: 577-80.
12. Izawa JI, Dinney CPN. The role of angiogenesis in prostate and other urologic cancers: a review. Can Med Assoc J 2001; 164(5): 662-70.
13. Liu XH, Kirchenbaum A. Inhibition of cyclooxygenase-2 suppress angiogenesis and the growth of prostate cancer in vivo. J Urol 2000; 164: 820-5.
14. Moy YP, Sessa WC, Weiss RM. Inhibition of angiogenesis and tumor growth in human prostate cancer LNCaP cells with the inhibition of endothelial nitric oxid. J Urol 1999; 161(4S): 130.
15. Silberman MA, Partin AW, Veltri RW, Epstein JI. Tumor angiogenesis correlates with progression after radical prostatectomy but not with pathologic stage in Gleason sum 5 to 7 adenocarcinoma of the prostate. Cancer 1997; 79: 772-9.