

Correlación clínico-histopatológica del cáncer de próstata localmente avanzado y la angiogénesis

Mayor M.C. David Jacques **Pacheco-Bouthillier**,*

Cor. M.C. Jesús Javier **Torres-Salazar**,** Mayor M.C. Abel Antonio **Ricardez-Espinosa**,***

Tte. Cor. M.C. Mariana **Aragón-Flores**,**** Mayor M.C. José Gadu **Campos-Salcedo*******

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

RESUMEN

Introducción. Se ha buscado desarrollar nuevos marcadores biológicos que permitan una evaluación más exacta del cáncer de próstata. Uno de los más novedosos es la densidad microvascular, o angiogénesis, que debe de ser evaluada como factor pronóstico en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado.

Métodos. Se incluyeron pacientes operados de prostatectomía radical realizada del primero de enero 1999 al 31 de diciembre 2003 en el Hospital Central Militar, y con diagnóstico postoperatorio de cáncer de próstata localmente avanzado. Se clasificaron a los pacientes en dos grupos, según la presencia o no de progresión del cáncer, y se midió de densidad microvascular tumoral en las laminillas de la pieza quirúrgica.

Resultados. Se operó a 117 pacientes en el periodo referido; 53 tuvieron cáncer localmente avanzado. Se excluyeron del estudio a 24 pacientes, quedando incluidos 29, de los cuales 24 presentaron progresión de la enfermedad y cinco no progresaron. Se dividió a cada grupo según el grado de diferenciación tumoral. Se analizaron las diferencias entre cada grupo y subgrupo en cuanto al antígeno prostático específico, la densidad microvascular y el tiempo de progresión en meses.

Discusión. Según estudios previos, se podría sugerir que la angiogénesis es importante en el desarrollo y la progresión del cáncer de próstata; en este estudio no se pudo demostrar que fuera un factor pronóstico para el cáncer de próstata localmente avanzado, tal vez porque el tamaño de la muestra fue reducido y el tiempo de seguimiento corto.

Palabras clave: Cáncer de próstata, angiogénesis, densidad microvascular, falla bioquímica, progresión.

Locally advanced prostate cancer and angiogenesis clinical-histopathologic correlation

SUMMARY

Introduction. There is a growing interest in developing new biologic markers to accurately evaluate prostate cancer; microvascular density, or angiogenesis, is one of the newest and must be evaluated as a prognostic factor in patients with locally advanced disease.

Method. Patients operated of radical prostatectomy at the Hospital Central Militar from January 1999 to December 2003, and with postoperative diagnosis of a locally advanced disease, were included in this study. They were classified into two groups: with and without disease progression; tumor microvascular density was determined in each one.

Results. 117 patients were operated in that period; 53 patients had a locally advanced disease; 24 patients were excluded, 29 included. From the included ones, 24 had disease progression and 5 didn't progress. Each group was divided according to tumor differentiation grade. Differences between each group were analyzed; variables were: prostatic specific antigen, microvascular density and progression time in months.

Discussion. With previous studies we could suggest that angiogenesis is important in prostate cancer development and progression. This study couldn't demonstrate angiogenesis as a prognostic factor for locally advanced prostate cancer, maybe because of a reduced number of patients or a short time of observation.

Key words: Prostate cancer, angiogenesis, microvascular density, biochemical failure, progression.

* Residente de último año del curso de especialización y residencia en Urología. ** Cirujano Urólogo, Jefe del Servicio de Urología del Hospital Central Militar. *** Cirujano urólogo Jefe de la sala de Urología del Hospital Central Militar. **** Jefa del Servicio de Patología del Hospital Central Militar. ***** Residente de último año del curso de especialización y residencia en Urología.

Correspondencia:

Dr. David Jacques Pacheco-Bouthillier

Servicio de Urología del Hospital Central Militar. Av. Manuel Ávila Camacho S/N, Col. Lomas de Sotelo, Del. Miguel Hidalgo, México D.F., C.P. 11200.

Recibido: Mayo 23, 2006.

Aceptado: Agosto 29, 2006.

Introducción

El cáncer de la próstata es la cuarta neoplasia en orden de frecuencia a nivel mundial; en el varón es la segunda neoplasia maligna más común después del cáncer de piel, y la segunda causa de muerte por cáncer en este género después del cáncer de pulmón, la incidencia del cáncer de la próstata se incrementa directamente con la edad.^{1,2} El tamizaje con el examen digital rectal y el uso del antígeno prostático específico ha servido para detectar la enfermedad en etapas tempranas susceptibles de ser curadas (hasta 83.4%), y esto ha disminuido la mortalidad relacionada con el cáncer de la próstata.³⁻⁶

A pesar de los avances mencionados para la detección temprana del cáncer de la próstata, la posibilidad de estadificar adecuadamente esta neoplasia de manera inicial es limitada.⁷ De hecho, existen numerosos estudios que reportan que pacientes evaluados con los parámetros anteriores son subetapificados.⁸

Se han realizado esfuerzos por desarrollar o manejar nuevos marcadores biológicos que permitan una evaluación más exacta de la enfermedad. Un marcador biológico es un material que puede ser utilizado para aumentar la detección temprana de la enfermedad o proveer información pronóstica, debe ser no invasivo y dar información predictiva acerca de la enfermedad.⁷⁻⁹ Uno de los marcadores biológicos más novedosos para la evaluación inicial y el pronóstico de enfermedades neoplásicas es la densidad microvascular del tejido tumoral, que mide la angiogénesis, la cual se define como el desarrollo de nuevas ramas vasculares a partir de las preexistentes.¹⁰ Dicho marcador se ha correlacionado en algunos estudios con la etapa clínica, etapa patológica, metástasis y grado histopatológico del cáncer de próstata, y es un predictor específico de la sobrevida y progresión posterior al tratamiento. Sin embargo, no se ha logrado demostrar una correlación independiente con la progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de próstata diagnosticados al inicio como clínicamente localizado, manejados con prostatectomía radical y con resultado histopatológico de ser localmente avanzados. Esto lleva a que la angiogénesis deba de ser evaluada como factor que tenga valor pronóstico en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado por medio de estudios prospectivos previos a su amplia difusión para uso clínico.^{11,12}

Actualmente se encuentran en desarrollo terapias experimentales en las cuales se pretende lograr la inhibición del crecimiento microvascular tumoral.¹³ La terapia antiangiogénica contra las células endoteliales es evaluada actualmente como una terapia novedosa para enfermedades malignas. Otros estudios han demostrado que la inhibición de la ciclooxigenasa-2 suprime la angiogénesis y el crecimiento del cáncer de próstata *in vivo*.¹⁴

Métodos

Se consideraron en este estudio pacientes con diagnóstico inicial de cáncer de próstata clínicamente localizado, que

fueron tratados con prostatectomía radical retropúbica en el periodo comprendido del uno de enero de 1999 al 31 de diciembre del 2003, y en quienes se encontró por medio del estudio histopatológico de la pieza quirúrgica una enfermedad localmente avanzada. Se excluyeron del estudio a los pacientes manejados con bloqueo androgénico previo o posterior a la cirugía, o manejados con quimioterapia previa a la cirugía, o a los que no tuvieron seguimiento en Consulta Externa de Urología, o de los cuales no se encontró expediente clínico en el archivo, a pacientes cuyas laminillas del producto de prostatectomía radical no fueron posible localizar y finalmente a los pacientes finados. Se clasificaron a los pacientes en dos grupos, basándose en la presencia o no de progresión del cáncer, definida como falla bioquímica posterior a la prostatectomía radical (nivel mayor o igual del antígeno prostático específico de 0.2 ng/mL y en aumento por lo menos en dos ocasiones posteriores).¹⁵ Se revisaron las laminillas del producto de la prostatectomía radical de cada paciente. Se buscó la laminilla donde se encontraba mayor actividad tumoral ("punto caliente"), se buscó el tejido correspondiente a esta laminilla en los bloques de parafina. Al obtener el bloque adecuado se procedió a realizar un nivel de corte a este tejido para poder realizar la técnica de inmunohistoquímica de complejo avidina-biotina-peroxidasa con anticuerpo CD31 para angiogénesis.¹⁶ La cuantificación de la densidad microvascular tumoral se realizó con el microscopio, buscando primero en la laminilla en un aumento bajo e intermedio (40X y 100X) para determinar las áreas de mayor neovascularidad en el tumor (conteo de puntos calientes) (Figura 1). Después de la identificación de estas áreas, la densidad microvascular se cuantificó por un solo observador sumando los microvasos individualmente en cuatro campos octagonales de gran aumento no traslapados (400 X) con un área de campo de 0.79 mm²/400X, 3.14 mm² total (Figura 2). El estudio estadístico se realizó de la siguiente

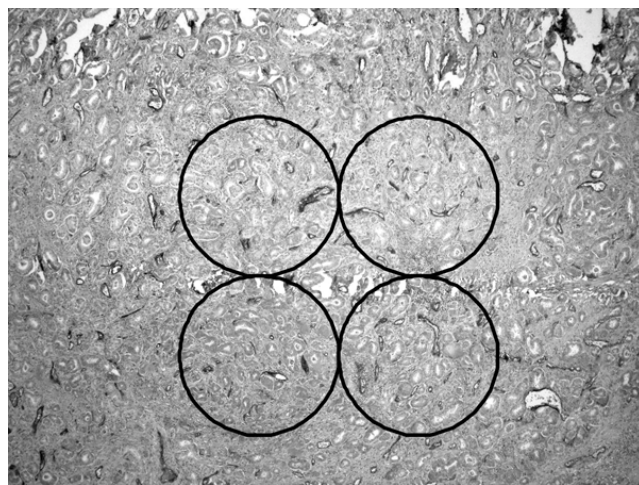


Figura 1. "Punto caliente" del tumor. Vista microscópica del corte histológico del tumor con un aumento intermedio (100X), se visualiza la zona caliente y se ilustran los cuatro campos que se observarán posteriormente a una amplificación de 400X.

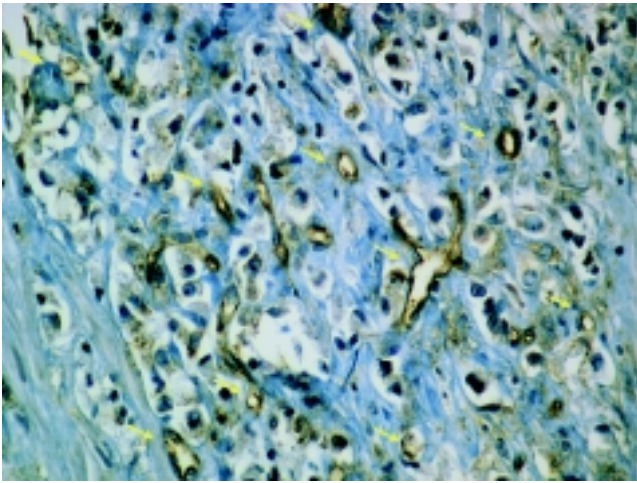


Figura 2. Conteo de microvasos. Vista microscópica con gran aumento (400X) del corte histológico del tumor en su "punto caliente"; las flechas señalan algunos de los microvasos contados, se suman los de cuatro campos contiguos como éste para obtener la densidad microvascular total.

manera: se correlacionó la densidad microvascular entre los dos grupos con la prueba de T de Student. El grupo de pacientes sin progresión de la enfermedad se subclasificó en tres grupos según la suma del Gleason: bien diferenciado, moderadamente diferenciado y poco diferenciado y se comparó dicha diferenciación tumoral con la densidad microvascular con la prueba estadística de Kruskal-Wallis. También se comparó el antígeno prostático específico con densidad microvascular utilizando la prueba estadística de ANOVA de un factor. El grupo de pacientes cuya enfermedad progresó fue subclasificado de la misma manera anterior y se comparó la diferenciación tumoral con la densidad microvascular con la prueba estadística de Kruskal-Wallis. También se comparó antígeno prostático específico con la densidad microvascular utilizando la prueba estadística de ANOVA de un factor, se comparó tiempo de progresión a falla bioquímica con densidad microvascular utilizando la prueba estadística de ANOVA de un factor.

Resultados

Del mes de enero de 1999 al de diciembre del 2003 se operaron 117 pacientes de prostatectomía radical en el Hospital Central Militar, por un diagnóstico de adenocarcinoma de la próstata. De estos pacientes, 58 (49.6%) permanecieron con el estadio clínicamente localizado, 53 (45.3%) localmente avanzado y seis (5.1%) con enfermedad sistémica. De los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, se excluyó del estudio a cuatro pacientes de quienes no se encontró el expediente clínico, cinco finados (ninguno por causa directa del cáncer de la próstata), dos pacientes que tuvieron tratamiento con bloqueo androgénico inmediatamente posterior a la cirugía, siete pacientes cuyas laminillas no fueron localizadas, seis pacientes que perdieron su control después de la cirugía y que no fue posible contactar, que-

dando incluidos en el estudio un total de 29 pacientes. Se estudió la distribución del grado de diferenciación glandular en los pacientes incluidos en el estudio, encontrando que cinco (17%) estuvieron bien diferenciados, 17 (58.6%) moderadamente diferenciados y siete (24.4%) poco diferenciados. De los pacientes incluidos en el estudio 24 (83%) presentaron progresión de la enfermedad y cinco (17%) tuvieron una enfermedad controlada al día 31 de abril del año 2006 (Figura 3). Los pacientes controlados y los que presentaban progresión de la enfermedad fueron divididos en pacientes con cáncer bien diferenciado, moderadamente diferenciado y poco diferenciado, quedando repartidos como lo muestra la figura 4. La densidad microvascular tumoral encontrada

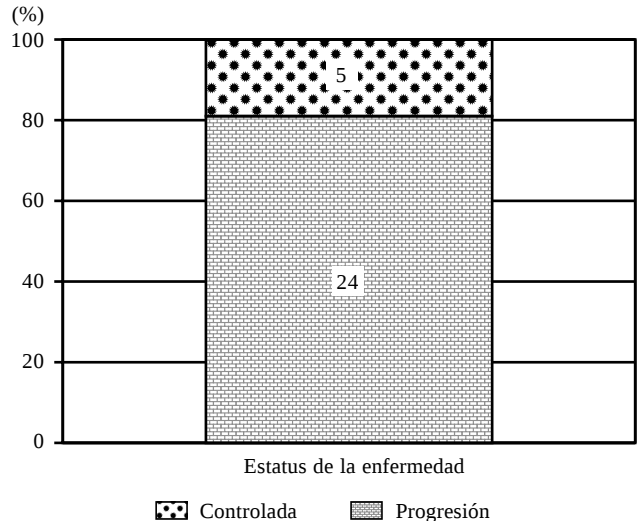


Figura 3. Distribución de pacientes según la progresión de la enfermedad. Los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (diagnóstico posterior a la prostatectomía radical) fueron divididos en los que progresó el cáncer y en los que tienen la enfermedad controlada.

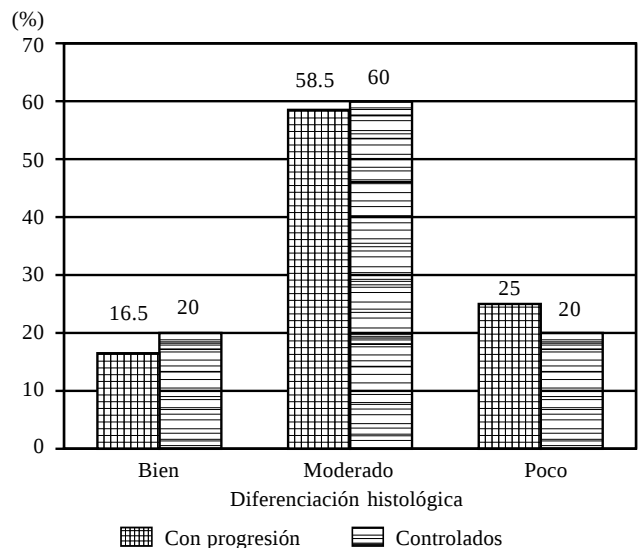


Figura 4. División de los grupos según el grado histológico del tumor. Agrupación de los pacientes según el grado de diferenciación histológica del tumor, se observa una distribución similar en los dos grupos.

Cuadro 1. Distribución de los grupos de estudio con sus resultados.

	Diferenciación tumoral		Promedio APE (ng/mL)	Promedio DMV	Tiempo de progresión (meses)
Enfermedad controlada	Bien	1	26.4	32	0
	Moderado	3	6.61	45	0
	Poco	1	14.55	49	0
	Total				
	Promedio	5	14	43.2	0
Progresión	Bien	4	16.68	42.75	32.6
	Moderado	14	17.76	45.64	18.63
	Poco	6	14	44.83	18.97
	Total				
	Promedio	24	16.97	44.96	21.04

Cuadro que muestra los dos grupos de pacientes con sus subdivisiones conforme a la diferenciación tumoral, se muestran los resultados del APE, de la DMV y tiempo de progresión de cada grupo y subgrupo.

en el estudio varió desde 18 hasta 148 vasos/3.14 mm², con un promedio de 44.08 vasos/3.14 mm².

Se analizaron las diferencias entre cada grupo y subgrupo en lo relacionado con los promedios del antígeno prostático específico, de la densidad microvascular y del tiempo de progresión en meses (*Cuadro 1*). Se realizó el estudio estadístico de las diferentes variables, comparando los resultados inicialmente entre cada grupo en conjunto y posteriormente entre cada subgrupo de la misma división. También se estudiaron las características dentro de cada grupo, entre los grados de diferenciación del tumor. No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ninguno de estos grupos o subgrupos ($p > 0.05$). Debido al escaso número de pacientes en el grupo de pacientes cuya enfermedad no progresó (cinco) no fue posible realizar estudio estadístico de las variables dentro del mismo grupo. En el grupo con progresión de la enfermedad, parecería haber diferencia en el tiempo hacia la progresión dependiendo del grado de diferenciación del tumor; sin embargo, se obtuvo una $p > 0.05$ comparando tanto los bien diferenciados con los moderadamente diferenciados como con los poco diferenciados.

Discusión

Desde 1971, Folkman propuso que el crecimiento tumoral dependía de la angiogénesis y que los tumores, células inflamatorias y la vasculatura adyacente formaban parte de un ecosistema complejo que se comunicaba por señales químicas. Últimamente se han publicado varios artículos que sugieren que la densidad microvascular aumentada se asocia con una mayor agresividad tumoral, estadio patológico y evolución del paciente en una variedad de tumores cancerosos humanos. Al final de la década de los noventa se publicó la correlación entre el incremento de la densidad microvascular en el cáncer de próstata en comparación con el tejido prostático benigno.¹⁷ Otros autores han demostrado que la angiogénesis es un predictor independiente del estadio patológico del cáncer de próstata. Al combinar estos dos hallaz-

gos, se podría sugerir que la angiogénesis es importante en el desarrollo y la progresión del cáncer de próstata. Sin embargo, en este estudio, a diferencia de lo publicado en la literatura internacional, no se encontró relación entre el APE y la progresión de la enfermedad, ni entre el grado de diferenciación tumoral y la progresión, no se encontró relación en ninguno de los dos grupos entre el grado de diferenciación del tumor y el antígeno prostático específico.¹⁸ Esto puede explicarse por el hecho de que se trata de un tamaño de muestra reducido, debido a que se excluyeron muchos pacientes por las razones anteriormente citadas. Por otra parte, el tiempo de seguimiento que se tiene de los pacientes, que en nuestro estudio fue máximo de seis años, en otros estudios ha sido mínimo de siete años.¹¹ Con esto podríamos aventurarnos a decir que probablemente si continuamos con el seguimiento de nuestros pacientes en los próximos años, los resultados serán diferentes a los actuales. Además, sería interesante realizar un estudio comparativo entre los pacientes incluidos en este estudio (con cáncer de próstata localmente avanzado) y los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado.

Agradecimientos

Agradecemos al personal que labora en la sección de Inmunohistoquímica del Hospital Central Militar por su valiosa colaboración en la preparación de los tejidos para su revisión.

Referencias

1. Izawa J I, Dinney CPN. The role of angiogenesis in prostate and other urologic cancers: a review. *Can Med Assoc J* 2001; 164(5): 662-70.
2. Jiménez MA, Ochoa FJ. Primer consenso nacional sobre el manejo del cáncer de próstata T3; 2003.
3. Brawer MK. Quantitative microvessel density: a staging and prognostic marker for human prostatic carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 345-9.
4. Mistry K, Cable G. Meta-Analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16: 95-101.

5. Reiter RE, de Kernion JB. Epidemiología, etiología y prevención del cáncer de próstata. Campbell's Urology. 8a. Ed. Vol. 4: Baltimore: Editorial Médica Panamericana; 2005, p. 3287-311.
6. Song JM, Kim CB, Chung HC, Kane RL. Prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography: A meta-analysis for this diagnostic triad of prostate cancer in symptomatic Korean Men. Yonsei Med J 2005; 46(3): 414-24.
7. Van Moorselaar RJ, Voest EE. Angiogénesis in prostate cancer: its role in disease progression and possible therapeutic approaches. Mol Cell Endocrinol 2002; 197(1-2): 239-50.
8. Trojan L, Michel MS, Rensh F, Hackson DG, Alken P, Grobholz R. Lymph and 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.
9. Chung LWK, Baseman A, Assikis V, Zhou HE. Molecular insights into prostate cancer progression: the missing link of tumor microenvironment. J Urol 2005; 173: 10-20.
10. Charlesworth PJS, Harris AL. Mechanisms of disease: Angiogenesis in urologic malignancies. Nat Clin Pract Urol 2006; 3(3): 157-69.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Liu XH, Kirchenbaum A. Inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses angiogenesis and the growth of prostate cancer in vivo. J Urol 2000; 164: 820-5.
15. Eastham JA, Scardino PT. Prostatectomía Radical. Campbell's urology. 8a. Ed. Vol. 4: Baltimore: Editorial Médica Panamericana; 2005, p. 3375-3403.
16. 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.
17. Ferrer FA, Miller LJ, Andrawis RI. 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.
18. Carter HB, Partin AW. Diagnóstico y estadificación del cáncer de próstata. Campbell's Urology. 8a. Ed. Vol. Baltimore: Editorial Médica Panamericana; 2005, p. 3348-74.

