

Valor pronóstico de la expresión de isoantígenos ABH en tumores de urotelio vesical

L. M. Anton Aparicio* / S. Martín Algarra** / P. Sánchez de la Muela*** / J. M. Berrián Polo***

RESUMEN

Se revisa bibliografía reciente sobre el test específico de adherencia de hematíes y los métodos inmunohistoquímicos usados para el estudio de isoantígenos de AB(H) en tumores de urotelio vesical, así como su aplicación como test predictivos de la capacidad invasiva y de recidiva del carcinoma precoz de vejiga.

Aspectos fisiológicos

La comunicación por Kay⁷ en 1957, de la presencia de isoantígenos ABH en la membrana de células epiteliales normales, fue sucedida por numerosos estudios que han definido el comportamiento de estos marcadores de membrana en diferentes procesos.

El primer estudio dirigido a la detección de los antígenos ABH en tumores fue realizado por Dabidson en 1972 sobre muestras de tejido pulmo-

nar, pancreático, uterino y vesical, tanto normal como neoplásico⁴. Estos trabajos iniciales demostraron una menor expresión de los antígenos ABH en el tejido tumoral. Su ausencia se consideró como un índice de la dediferenciación celular en el proceso de la carcinogénesis, ya que la intensidad en la deleción antigénica parecía ser directamente proporcional al grado de anaplasia celular. La secuencia de acontecimientos que condicionan la deleción antigénica han sido verificados posteriormente. Los antígenos ABH son glicoproteínas que se expresan en la membrana de la mayoría de las células en condiciones normales. Su estructura básica es el antígeno H, habitualmente oculto. Sobre él se ramifica los antígenos A y B mediante un proceso enzimático mediado por una gliceril-transferasa terminal que enlaza carbohidratos a la estructura básica. Esta enzima pierde su función de forma progresiva durante el proceso de dediferenciación celular, por lo que no es extraño el cambio secuencial de expresividad antigénica durante la carcinogénesis y, por último, la deleción del antígeno¹¹.

Estos cambios en las funciones celulares tienen dos características que los hacen especialmente útiles desde un punto de vista clínico; en primer lugar, son alteraciones bioquímicas

que preceden a los cambios morfológicos de la célula¹². En segundo lugar, existe una relación directa entre el grado de deleción antigénica y el grado de anaplasia, o lo que es lo mismo, el potencial biológico del tumor⁴.

Este característico comportamiento de los isoantígenos ABH en la carcinogénesis ha hecho que su estudio se enfoque a la detección precoz de tumores con alto potencial biológico. Concretamente en tumores uroteliales, su objetivo son aquellas lesiones que siendo no infiltrantes (Ta) tienen grandes posibilidades de llegar a serlo, y aquellas que siéndolo (T1) tienen riesgo especialmente alto de transformarse en tumores profundos (>T2).

En este sentido, De Cenzo⁵ fue el primero en comunicar la relación entre la pérdida de expresividad antigénica y el potencial biológico del tumor. Estudios posteriores han confirmado sus hallazgos y en la actualidad se acepta que:

— El estudio de la deleción de los isoantígenos ABH es especialmente útil para definir aquellos tumores de bajo grado y estadio que podrían progresar¹⁰.

— La deleción antigénica se correlaciona estrechamente con la capacidad invasiva tumoral. Entre los tumores de alto grado que mantienen sus antígenos sólo un 5 % progresan

* Dpto. de Medicina Interna, Sección de Oncología. Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

** Dpto. de Oncología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

*** Dpto. de Urología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

en estadio. Por el contrario, el 84 % de los que los pierden, o no los expresan, llegarán a transformarse en tumores profundos^{3, 6, 10}.

Aproximadamente un 90 % de los pacientes con delección antigénica sufren recidivas pero hasta un 40 % de los que mantienen sus antígenos también lo hacen^{3, 10}.

Indudablemente, un test positivo no tiene suficiente poder predictivo como para indicar un tratamiento radical, sin embargo define grupos de pacientes con alto riesgo que precisan un seguimiento meticuloso y/o un protocolo quimioterápico más agresivo.

Métodos de determinación

Los métodos empleados inicialmente se basaban en la formación de acúmulos eritrocitarios en la superficie epitelial al ser incubados con muestras de tejidos (Mixel Cell Agglutination Reacción). El progresivo desarrollo de técnicas inmunológicas ha permitido el empleo, primero de anticuerpos con capacidad de aglutinar hematíes (Specific Red Cell Adherence) y posteriormente de anticuerpos específicos marcados.

En definitiva, podemos efectuar su estudio por dos técnicas:

a) Test específico de adherencia de los hematíes⁴

Aunque metodológicamente es un estudio sencillo, se encuentra limitado por dos problemas fundamentales:

1. Se acompaña de un 30 % de falsos negativos. Esto es especialmente evidente en pacientes del grupo sanguíneo O, pues el antígeno H en condiciones normales está oculto¹¹. Así mismo, en pacientes radiados previamente la sensibilidad de la prueba se reduce y requiere una mayor preparación técnica¹. Otras patologías, como

las infecciones urinarias, pueden dar lugar a resultados contradictorios en este grupo sanguíneo.

2. Es un test difícilmente cuantificable. Entre el resultado positivo y el negativo existe un amplio margen de situaciones intermedias dependientes enteramente de la subjetividad del observador¹¹.

b) Test inmunohistoquímicos⁸

Se utilizan anticuerpos policlonales o monoclonales marcados y tinciones del tejido con técnicas de inmunoperoxidasa.

Esta técnica reduce el porcentaje de falsos negativos considerablemente, consiguiéndose unas tinciones de alta resolución que son fácilmente cuantificables^{2, 3, 10}.

Además de su simplicidad técnica, ambos estudios se pueden realizar en biopsias, fijadas previamente e incluidas en parafina, o en material de citología, fresco o fijado con formol, pues los antígenos ABH no pierden capacidad inmunógena con los métodos de fijación.

Conclusión

El estudio de los antígenos ABH de los grupos sanguíneos permite conocer el potencial biológico de un tumor antes de que muestre cambios morfológicos.

La delección antigénica guarda estrecha relación con las posibilidades de recidiva en progresión. No así con el potencial de recidiva tumoral, período libre de enfermedad e índice de recidivas, para el que se reduce considerablemente la capacidad predictiva del test.

Su simplicidad técnica, elevado rendimiento y la posibilidad de aplicarlo a piezas almacenadas, los convierten en pruebas ideales para el se-

guimiento de los pacientes y permiten su estudio retrospectivo.

Posiblemente, el poder predictivo de estos test se pueda incrementar con el estudio combinado de otros marcadores tisulares; antígenos Lewis de los grupos sanguíneos, antígeno T de Thomsen-Friedenreich, antígeno polipeptídico tisular, etc. y/o estudios de cinética celular; patrón cromosómico, marcadores cromosómicos y citometría de flujo.

Bibliografía

1. Kay HE. *A and B cell antigens of normal and malignant cells*. Br J Cancer 11: 409-414, 1957.
2. Davidson I. *Early immunologic diagnosis and prognosis of carcinoma*. Am J Clin Pathol 57: 715-730, 1972.
3. Nelson RD. *New concepts in staging and follow-up of bladder carcinoma*. Urology 21: 105-112, 1983.
4. Weinstein RS, Alroy J, Farrow GM et al. *Blood groups isoantigens deletion in carcinoma in situ of the urinary bladder*. Cancer 43: 661-668, 1979.
5. De Cenzo JM, Howar P, Irish CE et al. *Antigenic deletion and prognosis of patients with stage a transitional cell bladder carcinoma*. J Urol 114: 874-878, 1975.
6. Lange PN y Howard NW. *Biological markers in urologic cancer*. Cancer 60: 464-472, 1987.
7. Gozzo JJ, Kronin WJ, O'brien P y Monaco AP. *Detection of tumor associated antigens in urine for patients with bladder cancer*. J Urol 124: 804-807, 1980.
8. Catalana WJ. *Practical utility of specific red cell adherence test in bladder cancer*. Urology 18: 113, 1981.
9. Alroy J, Teramura M, Davidson I y Weinstein RS. *Isoantigens ABH in urinary bladder carcinomas following radiotherapy*. Cancer 41: 1.739-1.745, 1978.
10. Lange PN, Limas C y Fraley EE. *Tissue blood antigens in prognosis in low stage transitional cell carcinoma of the bladder*. J Urol 119: 52-55, 1978.
11. Lange PN y Limas C. *Tissue blood antigens testing and transitional cell carcinoma of the bladder*. J Urol 124: 304, 1980.
12. Borgstrom E y Wahren B. *Cuantitative analysis of the AB and H isoantigens in single transitional carcinoma*. J Urol 134: 199-202, 1985.

PROGNOSTIC VALUE OF ABH ISOANTIGENS IN URINARY BLADDER CARCINOMA

Summary

The usefulness of studying ABH isoantigens associated to bladder cancer cells with the specific red blood cells adherence assay, and immunohistochemistry methods in urinary bladder carcinoma biopsies, as well as its application as early predictors of tumor invasiveness and relapse, is reviewed.