

## NUEVOS ASPECTOS DE LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LOS TUMORES UROTELIALES DE VEJIGA

Coordinadores: F Algaba y A López-Beltrán

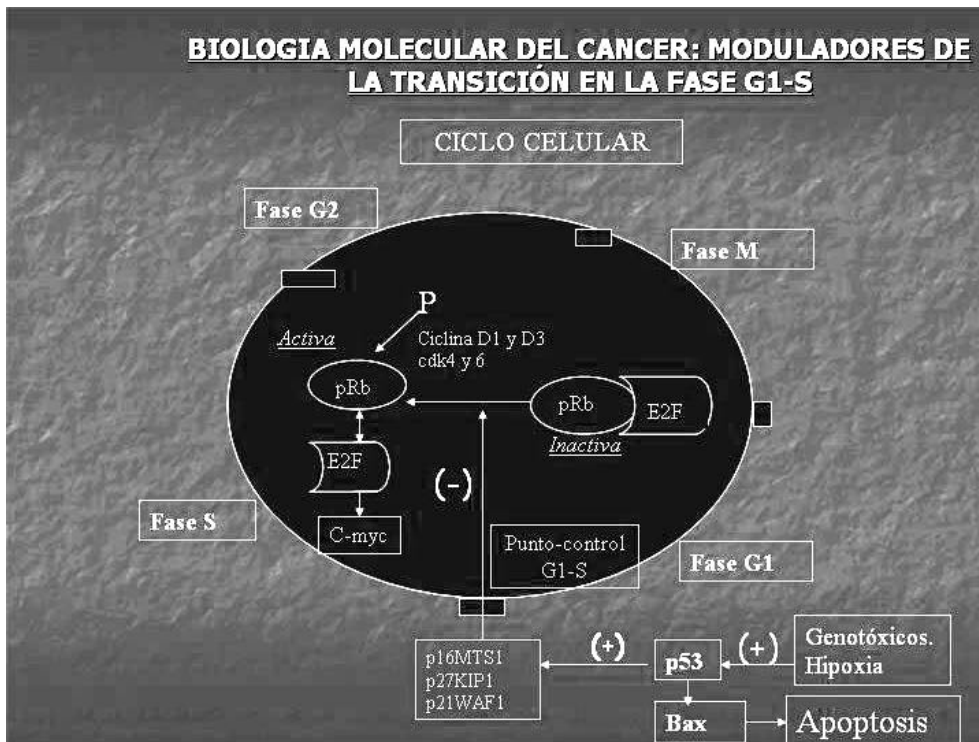
Aspectos Moleculares de Interés: Ciclo Celular

A López-Beltrán, Córdoba 2005

En el momento del diagnóstico, la mayor parte de tumores uroteliales de la vejiga urinaria son superficiales, esto es, que se hallan en estadio Ta (No invasivo) o con invasión de la lámina propia (estadio T1). Tras la resección transuretral (tratamiento inicial estándar), aquellos pacientes con riesgo de recidiva o progresión de la enfermedad se identifican por una variedad de factores pronósticos/predictivos clínico-patológicos que incluyen el grado tumoral, el estadio de infiltración parietal (TNM 2002), la presencia de invasión vascular o linfática, la presencia de recidiva temprana, el número y tamaño de los tumores resecados previamente, y la presencia concomitante de displasia urotelial o bien de carcinoma in situ en urotelio adyacente a la/s neoplasias. Sin embargo, se ha reconocido por diversos autores procedentes de la esfera urológica (Lea & Droller, 1998; Williams & Stein, 2004) que estos factores pronósticos son muy limitados a la hora de predecir el verdadero comportamiento biológico; y por lo tanto llaman la atención sobre la necesidad de buscar marcadores con mayor capacidad predictiva, de manera particular en tumores uroteliales superficiales tras resección transuretral. En este grupo tumoral, son escasos los estudios sobre marcadores de ciclo celular tras la reciente introducción del sistema de gradación de la OMS 2004, si bien hay ocasionales trabajos con series poco numerosas acerca del papel del ki-67 (marcador de todas las fases del ciclo) y del p53 (con papel clave en la detención del ciclo celular). El primero de ellos es considerado un marcador de capacidad de recidiva, aunque estudios de nuestro grupo sugieren que proliferación celular mediante ki67 por encima del 13% sería un importante marcador de supervivencia; mientras el segundo es considerado como un marcador de capacidad de progresión tumoral, y podría ser de gran relevancia como marcador de progresión en tumores pT1 incluso con niveles de acumulación de p53 francamente bajos (6%). Datos relativos a otros moduladores del ciclo celular en el cáncer de vejiga son muy limitados. No obstante, un número de marcadores del ciclo celular ha sido investigado en el cáncer vesical, si bien es verdad que este tipo de estudios están en fase que podemos considerar inicial. Entre los marcadores más conocidos, se hallan los inhibidores de ciclinas dependiente de quinasas p21 Waf1 y p27Cip1, ambos pertenecientes a la familia de reguladores negativos del ciclo CIP/WAF. Estos marcadores se hallan íntimamente modulados por

p53, y se ha visto que su pérdida es un signo de mal pronóstico, principalmente en tumores vesicales músculo-invasivos, mientras que en tumores superficiales, aunque están alterados, su papel pronóstico queda por ser establecido. Algunos estudios sugieren que la disminución de p27 podría ser un marcador de pobre respuesta a la quimio y radioterapia de tumores invasivos. Otra familia de inhibidores del ciclo celular muy importantes en cáncer de vejiga superficial es la familia INK4, cuyo elemento más conocido es el p16ink4 localizado en el cromosoma 9p21 y que se halla frecuentemente alterado en neoplasias vesicales superficiales. La reciente disponibilidad de anticuerpos monoclonales frente a la proteína p16, la hacen una diana de interés para el cáncer de vejiga. Otro marcador del ciclo celular de gran interés en patología vesical es la pRb, donde existe información que sugiere que la expresión alterada de pRb correlaciona con reducción de supervivencia en carcinomas vesicales músculo-invasivos y con progresión tumoral en tumores pT1, aunque otros no han confirmado estos resultados. Finalmente, otro grupo trascendental de proteínas implicadas en el ciclo celular de las que comienza a disponerse de información pronóstica en cáncer vesical son las quinasas dependientes de ciclinas y sus subunidades reguladoras, conocidas como ciclinas que son importantes promotores del ciclo celular. La información disponible es principalmente sobre ciclina D1 cuyo gen se halla amplificado entre 10-20% de los cánceres vesicales, y sobreexpresado entre 30-50% de los cánceres vesicales. Algunos estudios sugieren una relación con recidiva y progresión tumoral, mientras que otros estudios no han confirmado estos datos. Nuestra experiencia con ciclina D1 sugiere que podría ser un marcador de supervivencia libre de enfermedad en tumores superficiales y de supervivencia libre de progresión en carcinomas de alto grado pT1. La expresión de Ciclina D3 en tumores uroteliales de la vejiga, ha sido referida en 2 trabajos recientes realizados por nuestro grupo, donde se la sitúa como un marcador de supervivencia global cáncer-específica. Las Ciclinas D1 y D3 forman complejos con cdk4 y 6, lo que promueve la fosforilación e inactivación de pRB; esto libera el factor de transcripción E2F-1. Este a su vez, activa genes implicados en la síntesis de ADN mediando por tanto la progresión del ciclo celular. La Ciclina D3 es una proteína de 34 kD que comparte el 53% de homología con la Ciclina D1 pero que es inducida más tarde en la fase G1, encontrándose el gen de la misma en el cromosoma 6p21. Las alteraciones de la expresión de la ciclina D3 son más conocidas en linfomas B, pero también se sabe que presentan una expresión alterada en tumores epiteliales como el cáncer de mama. Es conocido, que las alteraciones a nivel de diferentes vías del ciclo celular están comúnmente alteradas en cáncer vesical, aunque con cierta frecuencia los resultados relacionados con ellas son en ocasiones contradictorios. Marcadores como los

inhibidores de Ciclin-dependent-kinases (cdks) p21Waf1 y p27kip1, bien conocidos como reguladores negativos del ciclo; las Ciclinas D1 y D3 conocidos reguladores positivos del ciclo; p53, una proteína que juega un papel central en la regulación del ciclo celular; y la proliferación tumoral están frecuentemente alterados. Sin embargo, los estudios multivariados sobre su papel en la progresión neoplásica son muy limitados, al igual que su relación con las distintas categorías introducidas por la reciente gradación histológica propuesta por la OMS. Resultados obtenidos por nuestro grupo abren una línea novedosa de estudio de la carcinogénesis vesical, ya que Ciclina D3 podría ser una diana terapéutica de freno para el ciclo celular aberrante en las neoplasias mediante el uso de sustancias como el flavopiridol, cuyos resultados aunque actualmente en fase II, en algunas formas neoplásicas son prometedores.



## REFERENCIAS

1. Droller MJ. Bladder cancer: State-of-the-art care. CA Cancer J Clin 1998; 48:269-284.
2. Lopez-Beltran A, Sauter G, Gasser T, et al. Urothelial tumors: Infiltrating urothelial carcinoma. In Eble JN Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, ed. World Health Organization Classification of Tumors.

Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2004.

3. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Alvarez-Kindelan J, et al. Prognostic factors in stage T1 grade 3 bladder cancer survival: the role of G1-S modulators (p53, p21Waf1, p27kip1, Cyclin D1, and Cyclin D3) and proliferation index (ki67-MIB1). *Eur Urol* 2004; 45(5):606-12.
  
4. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Alvarez-Kindelan J, et al. Prognostic factors in survival of patients with stage Ta and T1 bladder urothelial tumors: the role of G1-S modulators (p53, p21Waf1, p27Kip1, cyclin D1, and cyclin D3), proliferation index, and clinicopathologic parameters. *Am J Clin Pathol* 2004; 122(3):444-52.