
ACTUALITĂȚI DE BIOLOGIE ȘI PATOLOGIE ALE TUMORILOR VEZICALE

Angela Borda, G. Simu

Disciplina de morfopatologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Tumorile vezicale, în marea lor majoritate carcinoame uroteliale sau cu celule tranziționale, se caracterizează printr-un potențial biologic heterogen, adică o evoluție diferită pentru tumori similare din punct de vedere etiopatogenic și structural (6). Astfel, unele au un comportament benign, în timp ce altele sunt extrem de agresive producând rapid metastaze și moarte. Aceste variații în aprecierea comportamentului cancerelor vezicale, duc la numeroase controverse în gradarea-stadializarea tumorală și deci în aplicarea unei atitudini terapeutice adecvate pentru fiecare formă

particulară în parte (18). După ultimele date din literatura de specialitate se cunosc puține lucruri în legătură cu factorii biologici și de mediu care influențează evoluția tumorii. De asemenea sunt încă în curs de evaluare markerii agresivității tumorale prin evidențierea profilului antigenic al acestor tumori cu ajutorul anticorpilor monoclonali specifici. Toată atenția specialiștilor este focalizată pe acele caracteristici tumorale care se pot corela cu forme particulare (10).

Cancerul vezical este în mod caracteristic o boală multifocală, existând dovezi certe care sprijină ideea unei origini monoclonale pentru fiecare tumoră, la fiecare loc nou de apariție în uroteliu (9). Tumoriile deja detectabile clinic, sunt agregări a mai multor mii de celule, care în mod colectiv au proprietatea de creștere autonomă, toate dezvoltându-se dintr-o singură celulă, modificată cândva, în trecut, de un factor carcinogen la nivelul celular. Creșterea ulterioară a tumorii, care se produce la un oarecare interval de timp, până când tumoră ajunge la o mărime sau complexitate suficientă pentru a produce simptome clinice poate fi modificată de numeroși factori, care nu sunt carcinogeni ei înșiși. Această teorie a carcinogenezei multistadiale, a fost elaborată de *Berenblum* și colab. (8, 9), urmărind reacțiile pielii de șoarece. Sunt multe dovezi în prezent care demonstrează procesul multistadial al carcinogenezei la ficat, coion, plămân și de asemenea la vezica urinară (8, 9). Transformarea neoplazică în concepția multistadială a evoluției, reflectă deci interacțiunea dintre doi factori: cel de inițiere și cel de promovare.

Inițierea este procesul în urma căruia se produc leziuni biochimice la nivelul ADN-ului nuclear sau la nivelul altor macromolecule celulare, convertind celulele normale în celule tumorale latente sau adormite. Cu toate că acest proces se poate produce rapid, el necesită cel puțin un ciclu celular pentru a apărea modificări ireversibile. În acest fel, orice proces care scade capacitatea celulară de a-și reface ADN-ul nuclear sau accelerează replicarea celulară, poate intensifica creșterea tumorală prin stabilizarea modificărilor genomului celular. Acest fenomen explică în parte efectele cumulative ale variatelor tipuri de carcinogeni implicați în geneza tumorilor vezicale (8, 9).

Promovarea este procesul în urma căruia stimularea selectivă a celulelor inițiate, transformate malign, determină proliferarea lor. Procesul de promovare nu produce de la sine decât proliferare și hiperplazie. Numai dacă procesul de inițiere a avut loc, promovarea poate duce la dezvoltarea tumorii (8, 9, 11).

Cei mai probabili inițiatori ai cancerului vezical sunt diferite substanțe chimice din mediul înconjurător, la care suntem expuși ca rezultat al dietei noastre, a unor obiceiuri sociale sau condiții de muncă (2, 7, 17, 21, 22). Proprietățile carcinogenetice ale câtorva substanțe chimice industriale

cunoscute sub numele generic de amine aromatice (2-naftilamina, benzidina, 4-aminodifenil) sunt atât de bine cunoscute, încât cancerul vezical este privit frecvent ca o boală profesională.

Aceste substanțe sunt considerate carcinogeni totali, întrucât au atât efect de inițiere cât și de promovare. Oricât de agresive ar fi acestea, numai o foarte mică proporție a populației este expusă la ele, așa încât tumorile vezicale ca boală profesională, nu reprezintă decât 1% din totalul tumorile vezicale.

Alte substanțe se consideră a fi carcinogeni parțiali, deoarece ei au numai efect de promovare a creșterii tumorale pe epiteliul deja inițiat, nefiind carcinogeni prin ei înșiși. Astfel, studii epidemiologice retrospective au demonstrat o corelație pozitivă între fumatul de țigarete și cancerul vezical (1, 15), cu o perioadă de latență în dezvoltare semnificativ mai lungă decât în cancerul pulmonar. Se ridică suspiciuni, pentru unii autori chiar certitudini, în legătură cu potențialul probabil al alcoolului (17), cafelei, ceaiului, edulcoranților artificiali ca zaharina și ciclamatul. Cauza unei mici proporții de cancere vezicale este iatrogenică, la bolnavii ce primesc terapie citostatică pentru alte afecțiuni maligne (9). Prezența calculilor vezicali, a infestației cu *Schistosoma haematobium* în unele părți ale Africii, prin iritația cronică pe care o produc asupra uroteliului, accelerează creșterea tumorală la animale de experiență expuse în prealabil la agenți carcinogeni de inițiere. Dar cele mai multe cazuri de cancer vezical la om sunt înregistrate ca spontane și pot fi interpretate ca având o etiologie necunoscută (7).

Pentru procesul de inițiere al carcinogenezei, este necesară doar o scurtă și singură aplicare a unui carcinogen sau al ultimului său metabolit asupra ADN-ului celulei țintă. Pentru promovare, este necesar un tratament prelungit sau repetat cu agentul promotor pentru a determina celulele devenite celule tumorale latente în urma inițierii, să se dividă și să dea naștere la mici focare tumorale. Dacă agentul de promovare este întrerupt prea repede, hiperplazia care a fost provocată va regresa, indicând că stadiile precoce de promovare sunt reversibile. După un timp mai îndelungat de aplicare, dezvoltarea tumorală devine ireversibilă și continuă chiar în lipsa promovării ulterioare (8, 9).

Incidența carcinomului vezical, ca și a altor carcinoame, este aproximativ proporțională cu doza de substanță carcinogenă la care organismul a fost expus, dar relația strictă doză-efect este modificată de toxicitatea carcinogenului. Cu cât doza de inițiere este mai mare, efectul letal asupra celulelor e mai mare și mai puține celule supraviețuiesc pentru promovarea ulterioară. Dacă doza carcinogenă este fracționată și este administrată pe o perioadă mai lungă de timp, relația doză-efect este păstrată și incidența tumorii este proporțională cu doza totală. Aceste experiențe

demonstrează că există un hazard carcinogenetic mai mare la efectul cumulativ al expunerilor repetate la doze scăzute, decât la o doză masivă (8, 9).

În concluzie, se poate afirma că în momentul în care bolnavul prezintă simptome care permit punerea diagnosticului de cancer vezical, boala este deja într-un stadiu avansat din punct de vedere al evoluției biologice și tehnicile de ablație chirurgicală, chemoterapie și / sau iradiere sunt necesare pentru îmbunătățirea condițiilor imediate. Dar după cum știe fiecare urolog, carcinomul vezical este o boală multifocală și individul cu cel mai mare risc de a dezvolta o tumoră vezicală este acela care a avut deja o tumoră, chiar tratată cu succes (5).

Marele risc de recidivă, sau mai corect de dezvoltare a unor noi tumori primare, reflectă existența mai multor celule inițiate cu mulți ani înainte și răspândite în uroteliu. Celulele afectate, pot fi deja promovate spre focare mici, nedetectabile de tumori latente, răspândite în mucoasă, dar rata lor de dezvoltare ulterioară până la tumori simptomatice, poate fi modificată de o serie de factori.

Dacă pacientul are o predispoziție înăscută pentru cancer sau rezistență împotriva dezvoltării unui cancer, dacă factorii de mediu atât cei de inițiere cât și cei de promovare joacă vreun rol în tipul de cancer pe care-l determină, sau de ce chiar în prezența acestor factori cancerul nu apare deloc, sunt întrebări care pentru nivelul actual de cunoștințe rămân deocamdată fără răspuns (10). În urma acțiunii combinate inițiator-promotor proliferarea celulară poate duce la forme benigne de boală. Capacitatea de invazie apare doar într-un număr mic de cazuri și se pare că rol important în dezvoltarea acestei capacități ar avea factorii endogeni, ce țin de organismul însuși. În contrast, faptul că mulți pacienți, fără expunere cunoscută la agenți carcinogeni au fost găsiți cu forme agresive de boală și fără antecedente de tumori vezicale superficiale, indică posibilitatea unei acțiuni combinate între factori necunoscuți endogeni și factori de inițiere, în geneza formelor mai agresive de boală.

Se știe că numai o mică proporție din numărul bolnavilor cu cancer urotelial va evolua spre forme agresive de boală, spre invazie. Mai mult, majoritatea pacienților cu cancer invaziv se prezintă la medic în acest stadiu avansat, fără antecedente de tumori vezicale superficiale. Se pare deci că cele mai agresive tumori își arată malignitatea chiar de la început, în timp ce cele mai puțin agresive, dezvoltă această capacitate mai rar (6). Această categorie de tumori este cea la care aprecierea corectă a gradului de malignitate este de o deosebită importanță, deoarece de ea depinde stabilirea unei conduite terapeutice adecvate, cât și evoluția ulterioară a bolnavului. Aprecierea gradului de malignitate se face în mod clasic pe baza unor criterii microscopice. Aplicarea acestor criterii microscopice este valabilă numai

pentru carcinoamele uroteliale (sau cu celule tranziționale), de departe cele mai frecvente tumori ale vezicii urinare.

Se obișnuiește să se împartă tumorile vezicale în trei grupuri majore (13). Primul, care cuprinde cele mai numeroase tumori, sunt carcinoamele uroteliale. Cel de-al doilea grup cuprinde tumorile epidermoide, care imită structura epitelului scuamos. Acest tip de carcinom este rar întâlnit în Europa și frecvent întâlnit în Africa unde infestația cu *Schistosoma haematobium* este endemică. Este frecvent însoțit de metaplasie pavimentoasă a uroteliului (19). Al treilea grup cuprinde tumorile glandulare, care imită epitelul de tip intestinal. Adenocarcinomul vezical poate să apară în oricare zonă a vezicii, poate fi însoțit de cistită chistică și are aspectul histologic al oricărui adenocarcinom.

Criteriile microscopice de apreciere a malignității se aplică doar pentru prima categorie, cea a carcinoamelor uroteliale, de departe cele mai frecvente tumori ale vezicii urinare. Ca și la alte categorii de tumori, diagnosticul de malignitate se bazează pe gradul de anaplazie celulară, invazia în stratul subiacent și / sau metastaze la distanță.

Metastazarea este un fenomen tardiv în carcinoamele uroteliale. Invazia stratului muscular este rapid recunoscută. O problemă dificilă de diagnostic rămâne recunoașterea invaziei în lamina propria (corion), cu ruperea membranei bazale. Aceasta datorită faptului că membrana bazală nu este distinctă în microscopia optică ci numai la microscopia electronică. În plus, de cele mai multe ori corionul vezicii urinare nu este prezent în materialul biptic, iar atunci când este prezent, invazia propriu-zisă este greu de diferențiat de invaginare epitelului în corion ce apare și în condiții de benignitate, exemplu insulele von Brunn. Diagnosticul și gradul de malignitate al carcinomului urotelial depinde deci în ultimă instanță de gradul de anaplazie celulară. Anomaliile celulare luate în considerație ca dovadă de malignitate sunt: creșterea numărului de rânduri celulare (în mod normal uroteliul este format din 3-6 rânduri celulare), alterarea polarității celulare, lipsă de diferențiere de la bază spre suprafață, polimorfism, neregularități de mărime celulară, alterarea cromatinei nucleare, numărul de mitoze anormale, celule gigante (3, 4, 24).

În funcție de modul de creștere, gradul de anaplazie celulară și capacitatea infiltrativă, carcinoamele uroteliale se pot împărți în patru mari categorii:

1. Carcinoame papilare, cuprind tumori ce cresc în lumenul vezicii urinare și cuprind papiloamele și carcinoamele uroteliale de gradul 1-3, în funcție de gradul de anaplazie celulară. Aproximativ 80% din tumorile vezicale descoperite pentru prima dată sunt de tip papilar. Cele delimitate de un uroteliu normal, sunt clasificate ca papiloame. Carcinoamele papilare gr.1, sunt acoperite de un uroteliu cu o grosime crescută, deci hiperplazic,

dar foarte asemănător cu cel normal: este stratificat și prezintă tendință de maturare spre suprafață cu formare chiar de celule superficiale mari, multinucleate, celulele umbeliforme. Papiloamele, leziuni benigne sunt incluse în această categorie deoarece este bine cunoscut faptul că o proporție semnificativă a lor au un comportament malign, în ciuda aspectului histologic benign. Tumorile papilare de grad scăzut nu prezintă atipii nucleare, raportul nucleu-citoplasmatic este păstrat, mitozele sunt excepționale. În ceea ce privește evoluția acestor tumori, se poate afirma că deși ele pot recidiva după tratament, duc rar la carcinom invaziv.

Carcinoamele papilare gr.3, sunt caracterizate prin anomalii marcate ale celulelor uroteliale: variații importante de mărime nucleară, hiperchromazie nucleară, nucleol proeminent, mitoze numeroase, deseori atipice.

Carcinoamele papilare gr.2, prezintă caracteristici intermediare între cele două categorii. Atât tumorile de gradul 2 cât și cele de gradul 3, prezintă capacitate variabilă de invazie.

2. Tumorile infiltrative, în care creșterea tumorii se produce în interiorul peretelui vezical. Și aceste tumori prezintă grade de malignitate cuprinse între 1 și 3, în funcție de gradul de anaplazie celulară (23).

3. Tumori papilare și infiltrative - combinație între cele două posibilități enumerate mai sus.

4. Tumori nepapilare și neinfiltrative sau carcinomul in situ. Acest termen este folosit pentru leziunile în care apare o anaplazie a epitelului de suprafață a vezicii urinare, fără formare de structuri papilare și fără semne de infiltrație. Spre deosebire de carcinoamele papilare care pot prezenta diferite grade de anaplazie celulară, carcinomul in situ prezintă totdeauna anaplazie celulară marcată. Diagnosticul acestui tip de leziune este de multe ori dificil, datorită faptului că stratul neoplazic se detașează cu ușurință în timpul preparării histologice, lăsând doar o ulceratie. Dacă mai adăugăm că de multe ori carcinomul in situ nu poate fi identificat cistoscopic ca o leziune malignă (bolnavii prezintă doar o mucoasă roșie sau modificări ce corespund unor leziuni inflamatorii), este de înțeles de ce diagnosticul acestei leziuni se pune pe baza examenului citologic al urinei emise spontan. Aceasta cu atât mai mult cu cât celulele provenite din aceste zone sunt extrem de atipice și ușor de recunoscut (13).

Leziunea a fost descrisă pentru prima dată de Melicov în 1952 (6, 13) în piesele de cistectomie, el susținând că reprezintă stadiul inițial al cancerului vezical. În ultimii ani atenția specialiștilor s-a îndreptat din nou asupra acestei leziuni nepapilare. Ea se observă în epiteliul adiacent unei tumori papilare vizibile. Mai recent s-a identificat această leziune și în absența unor tumori vizibile, deci ca leziune de sine stătătoare. Concepția actuală asupra carcinomului in situ s-a cristalizat prin urmărirea citologică a bolnavilor, precum procedee de cartografiere a pieselor de cistectomie. Se

consideră în prezent că această leziune este mult mai frecventă decât s-a crezut până acum, având un prognostic deosebit de nefavorabil. Studii recente demonstrează că aproximativ 80% din carcinoamele in situ progresează spre un carcinom invaziv în decurs de 5 ani de la descoperire, restul de 20% rămânând localizate strict la mucoasa vezicală mai mulți ani, sau chiar dispărând spontan (6, 13, 24).

În ultimii ani s-au pus la punct o serie de metode moderne de investigație, necesare atât urmăririi bolnavilor deja tratați, cât mai ales pentru stabilirea mai corectă de la început a gradului de agresivitate tumorală și deci a prognosticului bolnavului. Merită menționate două dintre acestea: măsurarea cantității de ADN prin metoda flow-cytometry și determinarea profilului antigenic al tumorilor cu ajutorul tehnicilor de imunohistochimie.

S-a dovedit statistic că există o corelație strânsă între cantitatea ADN-ului nuclear și gradul de malignitate al tumorilor vezicale (12). Astfel, în timp ce tumorile de grad scăzut de malignitate sunt diploide sau diploid-tetraploide, tumorile cu grad înalt de malignitate sunt aneuploide. Tehnica flow-cytometry este deosebit de utilă în monitorizarea bolnavilor cu tumori deja tratate, prin măsurarea cantității de ADN din celulele uroteliale din urina emisă spontan. Avantajul constă în posibilitatea detectării prin această metodă a tumorilor vezicale de grad scăzut, care prin examinarea citologică clasică nu se pot diagnostica. Iar urmărirea unui asemenea bolnav prin examinări citologice este esențială, știut fiind că orice manevră endoscopică (iritație), poate promova dezvoltarea unor noi tumori din celulele deja inițiate. Cea de-a doua metodă se referă la determinarea antigenelor asociate tumorii cu ajutorul anticorpilor monoclonali (5, 16). Cu ajutorul acestei metode de mare finețe, se pot detecta modificări imunohistochimice, ce se pot corela cu progresia tumorală, deci cu gradul de agresivitate tumorală. Aceste antigene de suprafață ale vezicii urinare umane au fost clasificate în trei categorii:

a) Antigene panuroteliale - prezente în uroteliul normal;

b) Antigene asociate cu carcinoamele uroteliale de grad scăzut
Recent au fost descrise două antigene asociate cu tumori uroteliale de grad scăzut, M344 și 19A211 cu valoare prognostică în aprecierea acestor tumori, știut fiind că o parte din aceste tumori prezintă totuși capacitate de invazie. În același timp cu ajutorul acestor două antigene se poate aprecia și comportamentul ulterior al carcinomului in situ spre invazie sau spre vindecare spontană.

c) Antigene asociate cu carcinoamele uroteliale cu grad ridicat de malignitate. În această categorie se pot aminti antigenele MABs, T43, T138 și Ki67 precum și izoantigenele de grup sangvin ABH, corelate cu o evoluție agresivă a tumorilor.

Folosirea combinată a celor două metode este de o deosebită importanță atât în depistarea precoce a tumorilor vezicale, cât mai ales în stabilirea gradului de agresivitate tumorală.

Bibliografie

1. *Avarzo B. et al.*: Cigarette smoking and bladder cancer. *Eur. J. Cancer*, 1990, 26, 4, 714-718;
2. *Bethwaite P.B., Pearce N., Fraser J.*: Cancer risks in painters: Study based on the New Zealand Cancer Registry. *Br. J. Ind. Med.* 1990, 47, 742-746;
3. *Carbin Bengt-E. et al.*: Grading of human urothelial carcinoma based on nuclear atypia and mitotic frequency. I. Histological description. *J. of Urology*, 1991, 145, 968-971;
4. *Carbin Bengt-E. et al.*: Grading of human urothelial Carcinoma based on nuclear atypia and mitotic frequency. II. Prognostic importance. *J. of Urology*, 1991, 145, 972-976;
5. *Cordon-Cardo C. et al.*: Immunopathologic analysis of human urinary bladder cancer. Characterization of two new antigens associated with low-grade superficial bladder tumors. *Am. J. of Pathology*, 1992, 140, 375-385;
6. *Droller M.J.*: Bladder cancer. *Urologic Oncology*, Raven Press, New York, 1986, 293-321;
7. *Hartage P. et al.*: Unexplained excess risk of bladder cancer in men. *J. Natl. Cancer Inst.* 1990, 82, 1636-1640;
8. *Hicks R.M.*: Multistage carcinogenesis in the urinary bladder. *British Med. Bull.* 1980, 36, 39-46;
9. *Hicks R.M.*: The development of bladder cancer. *Scientific foundation of urology*, W.Heinemann medical books LTD, London, 1982, 711-722;
10. *Iazaki H.*: Cancer of the urinary bladder: current concepts and future. *Nippon Hiniokika Gakkai Zasshi.* 1989, 80, 145-150;
11. *Ito N., Fukushima S.*: Promotion of urinary bladder carcinogenesis in experimental animals. *Exp. pathology*, 1989, 36, 1-15;
12. *Koss L.G. et al.*: Predictive value of DNA measurement in bladder washings-Comparison of flow-cytometry, image cytophotometry and cytology in patients with a past history of urotelial tumors. *Cancer*. 1989, 64, 916-924;
13. *Koss L.G.*: Urinary tract cytology. *Compendium on diagnostic cytology. Tutorials of cytology*, Chicago, 1992, 298-302;
14. *Kotake T.*: Clinical problems in patients who were exposed to carcinogens. *Hinyokika Kiyo*, 1989, 35, 2063-2067;

15. *Martha L.* et al.: Smoking and bladder cancer. *Cancer*, 1988, *61*, 402-408;
16. *Mellon K.* et al.: Cell cycling in bladder carcinoma determined by monoclonal antibody Ki67. *Br. J. of Urology*, 1990, *63*, 281-285;
17. *Nomura A., Kolonel L.N., Yohizawa C.N.*: Smoking, alcohol, occupation, and hair dye use in cancer of the lower urinary tract. *Am. J. Epidemiol*, 1989, *130*, 1156-1163;
18. *Reuter V.E.*: Pathology of bladder cancer: assesment of prognostic variables and response to therapy. *Semin Oncol.* 1990, *17*, 524-532;
19. *Sakamoto N., Tsuneyoshi M., Enjoji M.*: Urinary bladder carcinoma with a neoplastic squamous component: a mapping study of 31 cases. *Histopathology*, 1992, *21*, 135-141;
20. *Silverman D.T. et al.*: Occupational risks of bladder cancer in the United States: I. Nonwhite men. *J. Natl. Cancer Inst.* 1989, *81*, 1480-1483;
21. *Silverman D.T. et al.*: Occupational risks of bladder cancer in the United States: II. White men. *J. Natl. Cancer Inst.* 1989, *81*, 1472-1480;
22. *Steineck G.* et al.: Urothelial cancer and some industry-related chemicals: an evaluation of the epidemiologic literature. *Am. J. Ind. Med.* 1990, *1*, 371-391;
23. *Sonya Kaubisch,* et al.: Stage T1 bladder cancer: Grade is the primary determinant for risks of muscle invasion. *The Journal of Urology*, 1991, *146*, 28-31;
24. World Health Organization: Histological typing of urinary bladder tumors. International histological classification of tumors, Geneva, WHO, 1973.