



# SEGUIMENT DEL CARCINOMA UROTELIAL PER FISH. ÉS SEMPRE ÚTIL?

Beatriz García-Peláez<sup>1</sup>, Ruth Román<sup>1,2</sup>, Isabel Trias<sup>3,5</sup>, Carme Pubill<sup>3</sup>, Myriam Gorris<sup>3</sup>, Montse Verdú<sup>1,3</sup>, Natalia Rodón<sup>1</sup>, Mercè Pujol<sup>1</sup>, Josep M. Banús<sup>4</sup> i Xavier Puig<sup>1,2,3</sup>.

<sup>1</sup>BIOPAT. Biopatologia Molecular SL, Grup Assistència; <sup>2</sup>Hospital de Barcelona-SCIAS, Grup Assistència; <sup>3</sup>Histopat Laboratoris, <sup>4</sup>Institut Català d'Urologia i Nefrologia SL (ICUN) Barcelona, <sup>5</sup>Hospital Plató. Barcelona

## INTRODUCCIÓ

El carcinoma urotelial (CU) és el tipus histològic més comú entre els tumors de bufeta, representant aproximadament el 80%. La forma de presentació més freqüent és la de baix grau (BG) (70%), caracteritzada per presentar un alt nombre de recidives de característiques histològiques similars a la inicial, mentre que la d'alt grau (AG) comporta un elevat risc de progressió i d'invasió (figura 1A;1B). Aquests fets comporten que sigui necessari el seguiment clínic estricte de la malaltia.

La hibridació *in situ* fluorescent (FISH) és el primer test molecular en orina que detecta la presència d'anomalies cromosòmiques mitjançant l'ús de quatre sondes dirigides a les principals alteracions produïdes en la carcinogènesi urotelial.

Nombrosos autors han mostrat la sensibilitat superior de la FISH davant la citologia urinària, tant en el diagnòstic com en el seguiment del CU. Recentment s'estan presentant nous treballs que estudien l'efecte anticipador de la tècnica i per tant, el seu potencial davant la cistoscòpia.

**L'objectiu d'aquest treball és valorar la capacitat de la FISH de preveure l'aparició d'un CU dins d'un període de seguiment.**

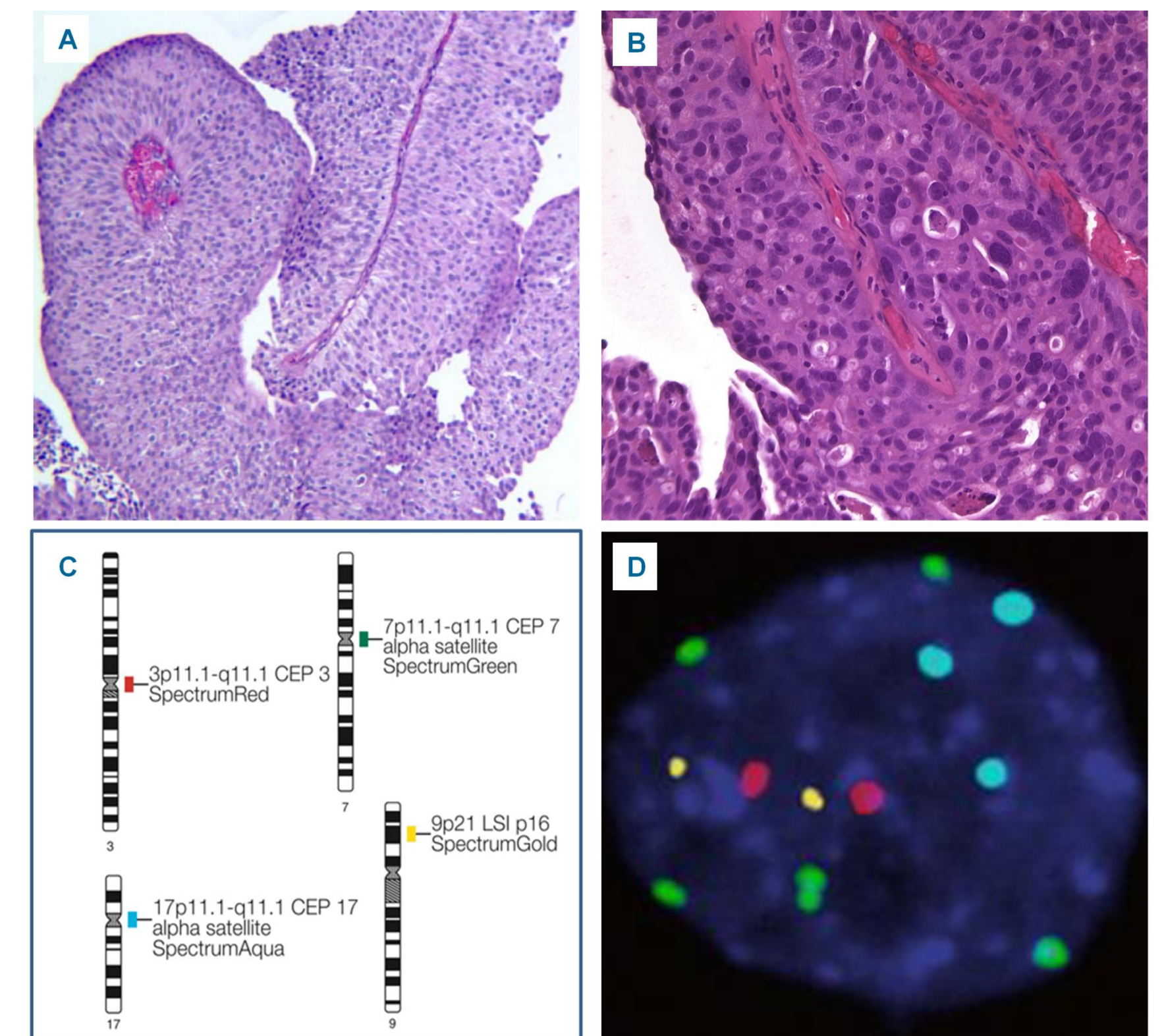


Figura 1. A. Carcinoma urotelial de baix grau H&E(x100). B. Carcinoma urotelial d'alt grau H&E (x200). C. Ideograma de les diferents sondes del kit Urovysion. D. Nucli urotelial aneuploide. FISH (+).

## MATERIAL I MÈTODES

Es va realitzar un estudi prospectiu de 24 pacients amb antecedent de CU (20 homes i 4 dones) i una mitjana d'edat de 69.2 ± 9.6 anys en la 1<sup>o</sup> visita, que van presentar com a mínim un nou episodi de CU al llarg d'un període de seguiment mínim de 24 mesos. Aquesta sèrie està constituïda per 63 mostres estudiades mitjançant FISH i associades a 29 episodis de CU. Totes les mostres d'orina van ser obtingudes espontàniament o bé mitjançant rentat vesical en el cas d'exploració endoscòpica (cistoscòpia). Les mostres obtingudes 3 mesos abans o després de l'aparició del CU van ser excloses al considerar-les no informatives. L'estudi histològic es va realitzar seguint els criteris de la OMS 2004 pel que fa al grau i el sistema TNM (UICC 2009) per l'estadi.

La hibridació *in situ* fluorescent (FISH) es va realitzar d'acord a les instruccions del kit Urovysion (Abbot Molecular). Aquest assaig analitza la presència d'aneuploidies en cèl·lules urotelials emprant 4 sondes (CEP3 *SpectrumRed*, CEP7 *Spectrumgreen*, CEP17 *SpectrumAqua*, LSI 9p21 *Spectrumgold Probe*) (figura 1C)

**Criteris d'avaluació:** El resultat es va obtenir després d'avaluar la presència d'alteracions cromosòmiques en 20 o més nuclis aberrants, o 60 nuclis morfològicament normals. Es va considerar mostra positiva, la identificació de més de 5 nuclis amb polisomia (guany de 2 o més cromosomes) i/o més del 50% nuclis amb pèrdua en homozigosi del 9p21 (figura 1D). Es va utilitzar la categoria de no conclouent (NC), al detectar-se presència de cèl·lules polisòmiques i/o pèrdua en homozigosi del 9p21 però no suficients per considerar la mostra com a positiva.

En el nostre estudi es va considerar **episodi coherent positiu**, aquell que va presentar una mostra concomitant amb resultat de FISH positiu i al menys una mostra anterior al carcinoma amb FISH positiu o NC. Es va qualificar com **episodi coherent negatiu**, aquell que va mostrar un estudi concomitant de FISH negatiu, precedit sempre de mostres amb estudis de FISH negatius. Per últim, es va considerar **episodi no coherent**, aquell que va presentar resultat discordant, sent el carcinoma concomitant FISH positiu però les mostres que el precedien negatives.

## RESULTATS

Dels 29 episodis estudiats, 19 van presentar resultats coherents, 11 dels quals (58%) van ser coherents positius en relació al CU, tots ells d'AG i 8 (42%) van mostrar resultats de FISH negatius tant en les mostres precedents com en el CU, 62.5% de BG. D'altra banda, els 10 episodis restants no van resultar coherents, sent les mostres prèvies negatives i l'estudi concomitant positiu (taula 1).

## DISCUSSIÓ

La majoria d'episodis van resultar coherents, positius o negatius, (tabla 1). D'aquests, 11 van presentar mostres precedents positives en concordança amb el FISH concomitant al CU. Aquests resultats reforcen l'efecte anticipador de la tècnica, ja descrita per altres autors, especialment en carcinomes d'AG. D'altra banda, els 8 episodis amb resultats coherents en negatiu, 62.5% de BG, suggereixen la presència de certs tipus de CU que no presenten alteracions cromosòmiques, o bé, no són detectables per aquesta tècnica. Respecte als 10 episodis no coherents, 40% de BG, cal destacar que presenten menys estudis de FISH per episodi que els casos coherents ( $p < 0.05$ ). A més registren major nombre de mostres estudiades abans dels 12 mesos de l'aparició del carcinoma, fet que podria justificar l'absència d'alteracions genètiques.

## CONCLUSIONS

- Les nostres dades reforcen la capacitat de la FISH de preveure l'aparició de recurrències, especialment en casos d'AG.
- La presència d'episodis coherents negatius posa de manifest l'existència de CU sense alteracions cromosòmiques detectables mitjançant aquesta tècnica.
- Els resultats recolzen el seguiment multidisciplinari del CU amb la utilització combinada de FISH, citologia i cistoscòpia.

|                   |     | SÈRIE RECURRÈNCIA |     | COHERENTS |     | NO COHERENTS |
|-------------------|-----|-------------------|-----|-----------|-----|--------------|
|                   |     | TOTAL             | P   | N         |     |              |
| EPISODIS (CU)     |     | 29                | 11  | 8         | 10  |              |
| MOSTRES           |     | 63                | 26  | 19        | 18  |              |
| MOSTRES/EPISODIS* |     |                   | 2.4 | 2.4       | 1.8 |              |
| GRAU              | AG  | 20                | 11  | 3         | 6   |              |
|                   | BG  | 9                 |     | 5         | 4   |              |
| ESTADIS           | Ta  | 11                | 2   | 4         | 5   |              |
|                   | T1  | 2                 | 1   | 1         | 0   |              |
|                   | T2  | 3                 | 2   | 1         | 0   |              |
|                   | Tis | 13                | 6   | 2         | 5   |              |

Taula 1. Caracterització dels episodis de la sèrie de recurrència. Distribució per graus i estadis. \* Estadísticament significatiu  $p < 0.05$  (test Fisher)

## REFERÈNCIES

- Halling KC et al. *Adv Anat Pathol* 2008; 15:279-286.  
Yoder BJ et al. *Am J Clin Pathol*. 2007; 127:295-301.  
Panzeri et al. *Plos One*. 2011; 6(9):e24237.