

Cáncer vesical de aparición temprana: ¿Asociación a la exposición laboral?

Rodríguez-Torres Zahaid y Robles-Sainz Leonardo Rafael.

Autor para correspondencia

Zahaid Rodríguez Torres. Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de la Costa. Estrella de Mar 201. Col. Ixtapa, C.P. 48280, Puerta Vallarta, Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico: torres_zahaid@hotmail.com.

Palabras clave: aminas aromáticas, cáncer vesical, exposición ocupacional.

Keywords: aromatic amines, bladder cancer, occupational exposure.



Cáncer vesical de aparición temprana: ¿Asociación a la exposición laboral?

Rodríguez-Torres Z, Robles-Sainz LR

Resumen

La incidencia del cáncer vesical aumenta con rapidez, siendo atribuidos en un 20-25% con algún tipo de exposición ocupacional a aminas aromáticas. Nuestro objetivo fue la revisión y reporte de un caso para demostrar la presencia de factores de riesgo, su incidencia y su bajo reconocimiento para presentar tumores uroteliales de vejiga. Masculino de 43 años de edad, talabartero desde los 10 años. Con historial de hematuria macroscópica indolora con presencia de coágulos al final de la diuresis desde los 22 años, en quien se le diagnosticó un tumor indiferenciado músculo invasor de características histopatológicas T2b, N0, M0. En este artículo se demuestra la correlación directa entre los factores de exposición a agentes carcinogénicos con la presentación temprana y agresiva del tumor de vejiga, siendo un factor clave para la recidiva y progresión tumoral.

Palabras clave: *aminas aromáticas, cáncer vesical, exposición ocupacional*

Early onset bladder cancer: Association to occupational exposure?

Abstract

The incidence of bladder cancer increases rapidly, being attributed by 20-25% with some type of occupational exposure to aromatic amines. Our objective was to review and report a case to demonstrate the presence of risk factors, their incidence and their low recognition to present urothelial bladder tumors. 43-year-old male, saddler since the age of 10. With a history of painless macroscopic hematuria with the presence of clots at the end of diuresis since the age of 22, in whom he was diagnosed with an undifferentiated invasive muscle tumor of histopathological characteristics T2b, N0, M0. This article demonstrates the direct correlation between the exposure factors to carcinogenic agents with the early and aggressive presentation of the bladder tumor, being a key factor for recurrence and tumor progression.

Key words: *aromatic amines, bladder cancer, occupational exposure*

Centro Universitario de la Costa.
Universidad de Guadalajara.

Autor para correspondencia

Zahaid Rodríguez Torres. Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de la Costa. Estrella de Mar 201. Col. Ixtapa, C.P. 48280, Puerta Vallarta, Jalisco, México.

Correo de contacto:
torres_zahaid@hotmail.com.



Introducción

A nivel mundial, el cáncer de vejiga es el sexto cáncer más común en hombres y el decimoséptimo más común en mujeres. Las tasas de incidencia y prevalencia del cáncer urotelial incrementa con la edad y alcanza su máximo hacia la octava década de la vida. Sin embargo, la tasa de incidencia está aumentando con rapidez en los países subdesarrollados, donde la industrialización ha conducido a la exposición a sustancias carcinogénicas, siendo atribuidos en un 70-75% de los casos de cáncer vesical al consumo de tabaco y en un 20-25% están relacionadas con algún tipo de exposición ocupacional, principalmente aminas aromáticas.¹

El cáncer de vejiga es morfológicamente heterogéneo; más del 90% de los casos de cáncer de vejiga son carcinoma de células transicionales, mientras que el carcinoma primario de células escamosas, el adenocarcinoma, el carcinoma de células pequeñas y otros tumores son menos comunes.²

De acuerdo con las últimas estadísticas de la *American Cancer Society*, en 2019, en Estados Unidos se presentarán alrededor de 80,470 casos nuevos de cáncer de vejiga, de los cuales 61,700 son hombres y 18,770 en mujeres.

Reporte de caso

Se trata de masculino de 43 años de edad quien es talabartero desde los 10 años de vida, tiene antecedente de tabaquismo de 19 años con un índice tabáquico de 2. Refirió carga genética para leucemia y cáncer de próstata por la línea materna.

Refirió que a los 22 años de edad acudió a un servicio de urgencias por presentar hematuria macroscópica indolora con presencia de coágulos al final de la diuresis de 4 meses de evolución, sin presencia de dolor ni síntomas agregados. Se le realizó referencia a urología, en la que se efectuó una resección transuretral de múltiples frondas tumorales con resultado histopatológico de carcinoma no invasor de bajo, moderadamente diferenciado sin seguimiento médico. Figura 1.

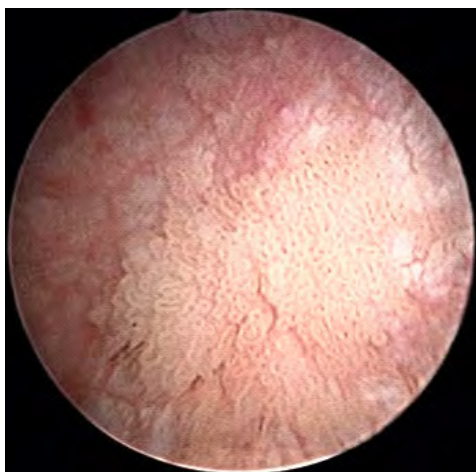


Figura 1. Cistoscopia de la vejiga con presencia de frondas tumorales.

Presentó recidiva siete años más tarde, el cual presentó las mismas características histopatológicas, por lo que se le ofreció inmunoterapia con Bacilo de Calmette-Guérin, sin embargo, rechazó el tratamiento. Doce años más tarde, mostró una tercera recidiva con la posterior resección, demostrando así un tumor indiferenciado infiltrante a músculo de características histopatológicas T2b, N0, M0, clasificado en estadio clínico 2, por lo cual se le realizó cistoprostatectomía radical con derivación ileal con seguimiento oncológico a largo plazo sin recidiva tumoral.

Discusión

El cáncer de vejiga es uno de los 5 tipos cánceres más comúnmente diagnosticados en los Estados Unidos.³ Cuyo síntoma principal de presentación es la hematuria macroscópica indolora, que tras su inexplicable aparición, es indispensable realizar un examen formal, que incluye cistoscopia, evaluación citológica de orina junto con evaluación del tracto superior para detectar tumores uroteliales adicionales. Como procedimiento inicial, en una etapa temprana del cáncer de vejiga es necesario una resección transuretral del tumor para determinar el estadio clínico en el que se encuentra.⁴

En pacientes con enfermedad no invasiva, la vigilancia es muy necesaria pudiéndose requerir terapia intravesical adicional como Bacillus Calmette Guérin, provocando una reacción inmunitaria local masiva caracterizada por la expresión inducida de citocinas en la orina y tejido vesical y una migración de monocitos y granulocitos, así como células mononucleares a la pared vesical.⁵ En cambio, para los pacientes con cáncer de vejiga invasivo, la cistectomía radical con derivación urinaria es el enfoque de tratamiento más utilizado.⁴

El cáncer de vejiga es uno de los pocos cánceres que se han encontrado involucrados directamente con carcinógenos ambientales. La exposición a sustancias químicas industriales y aminas aromáticas, son uno de los factores ambientales que puede causar cáncer de vejiga. Estos componentes químicos que afecta más fácilmente son a las personas que participan en la industria del cuero, caucho, colorantes e impresión. Tabla 1.

Estas industrias traen consigo aminas aromáticas, principalmente de alto polímero, como 2-naftilamina, 4-aminobifenilo, bencidina y su derivado N-hidroxilado, los cuales son intermediarios químicos para la síntesis de tintas para cuero, telas, papel y seda¹. Los trabajadores del cuero pueden realizar una gran variedad de tareas diferentes, incluyendo bronceado, teñido, fabricación o reparación del calzado y la fabricación de artículos de cuero. En consecuencia, la producción y manejo de productos de cuero puede implicar la exposición a una gran variedad de estos agentes⁶. Cuadro 1.

La exposición a tales agentes químicos puede ocurrir por absorción o inhalación. Una vez procesados en el cuerpo,

Tabla 1. Características de las circunstancias de exposición a carcinógenos

Circunstancias de exposición	Cáncer asociado	Proceso industrial	Exposición ocupacional
Manufactura y reparación de calzado y botas	Vejiga Nasal Laringe Pulmón	Fabricación de calzado Preparación de materiales de zapato y suela. Corte, preparación y ensamblaje. Preparación de componentes de calzado	Material particulado: partículas de cuero, plástico, caucho y textil. Vapores: productos utilizados en la limpieza, recubrimiento trasparente, benceno y xileno.

Tomado y modificado de: Restrepo M., Hurtado M., Camacho M., García A., Osorio M., & Camargo J. Manual de agentes carcinógenos de los grupos 1 y 2° de la IARC, de interés ocupación para Colombia. Instituto Nacional de Cancerología; 200616.

tanto N-acetiltransferasa 1 y 2 (NAT1, NAT2) catalizan estas reacciones, sin embargo, es NAT2 quien regula específicamente la velocidad de acetilación de compuestos relacionados con la formación del cáncer vesical, ya que posee, de tres a cuatro veces mayor afinidad para los agentes carcinógenos de la vejiga urinaria que el NAT1, como el 4-aminobifenilo (ABP) y la β -naftilamina (BNA), la activación de estas aminas, permite su unión al ADN, mediante la producción de enzimas que están selectivamente expresadas en la población; esto hace que algunos sujetos sean más susceptibles al desarrollo de cáncer por exposición.⁷

El 20 de abril de 1895, en la cuarta sesión del Congreso de la Sociedad Alemana de Cirugía XXIV, el médico alemán Rehn informo por primera vez en su conferencia titulada “*Bladder tumours among fuchsing workers*”, la sospecha de vínculo entre la exposición a colorantes y el cáncer de vejiga.⁸ Este vínculo se confirmó aún más en 1912 cuando Leuenberger analizó todos los casos de tumores de vejiga en Basilea, Suiza e informó que aproximadamente la mitad eran de trabajadores de fábricas de tintes.⁹

Sin embargo, fue hasta 1937 cuando Hueper *et al.*, confirmaron la carcinogenicidad de las aminas aromáticas en la vejiga en modelos animales. Quienes produjeron tumores de manera confiable en las vejigas de perros mediante la administración de 2-naftilamina.^{9,10} En los humanos, se hizo evidente cuando una gran proporción de pacientes tratados con el agente quimioterapéutico clornafazina, que se metaboliza a 2-naftilamina, desarrollaron cáncer de vejiga.^{9,11,12}

Existe evidencia que los alelos NAT2 que contienen polimorfismos de un solo nucleótido, como; 191G>A, 341T>C, 590G>A o 857G>A se asocian con alelos de NAT2 de acetilador lento.¹² Estos polimorfismos están presentes en el 27% de los varones blancos, en el 15% de los afroamericanos y en el 3% de los asiáticos, lo que explica parcialmente las distintas tasas de incidencia de cáncer vesical⁷.

Estas modificaciones producen reducciones en la afinidad al sustrato, la actividad catalítica y/o la estabilidad de la proteína de las aloenzimas de la N-acetiltransferasa recombinante, provocando que dichos agentes químicos se acumulen en el epitelio vesical induciendo procesos cancerígenos.¹³ Por lo contrario, los acetiladores rápidos NAT2 tendrían un menor riesgo de cáncer de vejiga, ya que tras su exposición a los carcinógenos de aminas aromáticas, tendrían una mayor capacidad para desactivar el carcinógeno antes de la absorción sistémica.¹²

En un meta-análisis publicado en el 2011, cuyo propósito principal fue explorar el riesgo de NAT2 de acetilación lenta y el cáncer de vejiga, que de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión del estudio, se incluyeron 20 estudios que analizan los riesgos de NAT2 y el cáncer de vejiga, incluyendo 2,463 pacientes con casos de cáncer vesical y 3,451 casos del grupo de control. En la muestra general, el cociente de probabilidades del acetilador lento asociado con el odds-ratio combinado fue de 1.31 (IC del 95%).^{13,14}

En otro meta-análisis publicado por la *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, en el 2008, que incluyo un total de 130 estudios, cuyo objetivo fue evaluar el riesgo de cáncer de vejiga de una ocupación en específica. Muestra un riesgo relativo de 1.27 (IC del 95%) en los trabajadores del cuero.¹⁴ Dichos resultados sugieren un aumento sólido y consistente en el riesgo de cáncer de vejiga urinaria después de la exposición a carcinógenos de aminas aromáticas en sujetos con el gen NAT2 cambiante.

Conclusión

Existe un riesgo latente, en la posibilidad de que un sujeto con el gen NAT2 recombinante se convierta en un paciente potencial para desarrollar cáncer vesical. Ya que existe una correlación directa entre los factores exposicionales y ocupacionales a agentes carcinogénicos como el benceno, cloruro de metilo y secantes de cuero utilizados diariamente en la industria manufacturera y reparación de calzados con la

Cuadro 1. Aminas aromáticas asociadas con el desarrollo de cáncer urotelial

Ciertas

4-aminobifenilo
Arsénico
Bencidina
 β -naftilamina
2-naftilamina
4,4'-metilen bis(2-cloroanilina)

Probables

4-cloro-ortoluidina

Posibles

4,4'-metilen bis(2-metilnilina)
Percloroetileno
Tricloroetileno
Tetracloroetileno
4,4'-metilen bis(2-metilnilina)

Tomado y modificado de: Wein A, Kavousi, Novick, Partin, Peters. Tumores uroteliales de la vejiga. Campbell-Walsh Urology. España: Panamericana. 2015, p. 2333-2355⁷

presentación temprana y agresiva del tumor de vejiga, siendo un factor clave para la recidiva y progresión tumoral requiriendo así un tratamiento radical. Estas alteraciones eventualmente conducen a una expresión génica alterada que afecta a las vías celulares clave que regulan la proliferación, diferenciación y muerte celular.

La relación íntima entre los cambios genéticos y epigenéticos se ha confirmado aún más por los hallazgos de mutaciones frecuentes en las enzimas de la cromatina cuya función es controlar la transcripción de genes a través de modificaciones de ADN o histonas.¹⁵ La exposición inevitable a los productos químicos en nuestro medio ambiente hace que sea importante comprender los peligros que plantean y los mecanismos por los cuales se manifiestan sus efectos cancerígenos en las personas.

La investigación de aminas aromáticas realizada durante los últimos 70 años ha arrojado luz sobre muchos aspectos del metabolismo procarcinógeno y la carcinogénesis, como el papel de las enzimas de oxidación y conjugación en su bioactivación y desintoxicación, la influencia de las diferencias de tejidos y especies, y mutaciones en la carcinogénesis.

Sin embargo, nuestra comprensión de la carcinogénesis de aminas aromáticas aún es incompleta. Las aminas aromáticas son una clase importante de carcinógenos humanos que se encuentran en todas partes en nuestro medio ambiente, lo que hace que el esclarecimiento de sus mecanismos de toxicidad sea una prioridad en la salud pública.

Referencias bibliográficas

- Suárez B, Encarnación E & Valladares L. Revisión bibliográfica de cáncer vesical de origen laboral. *Med Segur Trab*. 2015; 61(239): 295-310.
- Cheng L, Beltran A, Gregory T, MacLennan, Montironi R & Bostwick G. Neoplasms of the Urinary Bladder. *Urologic Surgical Pathology*. 4th. Ed. EE.UU: ELSEVIER. 2020, p. 230-321. e19.
- Marilyn L. Kwan, Brandon Garren, Matthew E. Nielsen, Li Tang. Lifestyle and nutritional modifiable factors in the prevention and treatment of bladder cancer. *Urologic Oncology*. 2019; 37(6): 380-386.
- Ángela B, Smith A, Arjun V, Ballar, Matthew J, Milowsky, Ronald C. Carcinoma of the Bladder. *Clinical Oncology*. 6th. Ed. EE.UU: ELSEVIER. 2020, p. 1382-1400.
- García M, Ávila M, Barrabas A & Dale L. Bacillus Calmette Guérin immunotherapy in the treatment of superficial bladder cancer. *Rev Mex de Urología*. 2009; 307-313.
- Zhu Z, Zhang J, Jiang W, Zhang X, Li Y, et. al. Risks on N-acetyltransferase 2 and bladder cancer: a meta-analysis. *Oncol Ther*. 2015; 8: 3715-3720.
- Wein A, Kavousii, Novick, Partin, Peters. Tumores uroteliales de la vejiga. *Campbell-Walsh Urology*. España: Panamericana. 2015, p. 2333-2355.
- Dietrich H. & Dietrich B. Ludwig Rehn (1849-1930) pioneering findings on the aetiology of bladder tumours. *World J of Urology*. 2001; 151-153.
- Shuang W, Daniel H, Kim S & Denis M. Primary aromatic amines and cancer: Novel mechanistic insights using 4-aminobiphenyls a model carcinogen. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019; 179-189.
- Hueper W. Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of beta-naphthylamine. *J of Industrial Hygiene and toxicology*. 1937; 113-133
- Thiede T, Chistensen B. Bladder tumours induced by chlornaphazine. A five years follow up study of chlornaphazine treated patients with polycythaemia. *Acta Medica Scandinavica*. 1969: 133-137.
- Hein D. N-acetyltransferase 2 genetic polymorphism: effects of carcinogen and haplotype on urinary bladder cancer risk. *Oncogene*. 2006; 25(11): 1649-1658.
- Raoul C, Eliane K, Frank B, Marre B & Maurice P. A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. *Scandinavia Journal of Urology and Nephrology*. 2008; 42(Suppl 218): 64-79.
- Moore L, Baris D, Figuero J, Garcia M, Karagas M, et al. GSTM1 null and NAT2 slow acetylation genotypes, smoking intensity and bladder cancer risk: results from the New England bladder cancer study and NAT2 meta-analysis. *Carcinogenesis*. 2011; 32(2): 182-189.
- Tean B, Eric R. Genetic and Epigenetic Alterations in Cancers, *Abeloff's Clinical Oncology*. 6th. Ed. EE.UU: ELSEVIER. 2020, p. 209-224.
- Restrepo M., Hurtado M., Camacho M., Garcia A., Osorio M., & Camargo J. Manual de agentes carcinógenos de los grupos 1 y 2ª de la IARC, de interés ocupación para Colombia. *Instituto Nacional de Cancerología*; 2006.