

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## Contenido de este número

2011. ¿Cuánto tiempo sobrevivirá el paciente con cáncer de mama? **11**

Comportamiento epidemiológico de la leucemia mieloide aguda en México **17**

Tratamiento de la leucemia mieloide aguda en México **23**

GORAC



---

EDITORIAL

# XXII CONGRESO NACIONAL DE ONCOLOGIA SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGIA (SMEO)

JURIQUILLA, QUERETARO  
OCTUBRE DEL 2003

---

Ha concluido y cierto estoy, que quedará en el recuerdo de los que ahí estuvimos.

Eran las 6 de la tarde del martes 28 de octubre y me preparaba para presidir la ceremonia de inauguración a la que asistirían grandes e importantes personalidades políticas y médicas. Entre éstas últimas, el Dr. Humberto Veronesi y mi querido amigo el Dr. Jaime de la Garza, dignos representantes de la especialidad en sus respectivos países. Le comentaba a mi señor padre, quien me acompañó esos días, que deseaba que el tiempo ya hubiese transcurrido y estar ya asistiendo, a la ceremonia de clausura.

Sabía que nos esperaban 5 días difíciles y de intenso trabajo.

El sábado 1 de noviembre al regresar por la tarde a mi habitación, me lo encontré descansando y le dije emocionado, que realmente lo que deseaba en ese momento, era retroceder el tiempo volver a empezar y vivir nuevamente esa maravillosa experiencia.

Muchos fueron los asistentes, también presentes estuvieron nuestras sociedades hermanas, la Sociedad Mexicana de Radioterapia y la Asociación Mexicana de Mastología, numerosos profesores nacionales de todas las Instituciones de Salud, pública, privada y profesores extranjeros de todos los Continentes. Más de 800 médicos deseosos de en-

señar y aprender.

Sorprendidos los representantes de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) por la numerosa asistencia y entusiasta participación de todos.

Si bien fue cierto la frenética actividad académica, también hubo tiempo de disfrutar y compartir momentos inolvidables con compañeros y amigos.

Creo cabalmente en el trabajo y en el esfuerzo individual, a los que deben sumarse y confluír el trabajo y el esfuerzo de otros, con los mismos compromisos, objetivos y metas.

El Congreso cumplió y no hay duda que fue todo un éxito, en lo científico y en lo social, gracias al esfuerzo colectivo de organizadores, coordinadores, profesores y principalmente de todos ustedes que asistieron y participaron.

Como yo lo hice, lo que recién ingresan como miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología, lo primero que se aprende es a criticarla, después se aprende a defenderla y a quererla, y por último, como ahora yo, aprendemos a necesitarla.

Tengamos la certeza que nuestra Sociedad va en el rumbo y al destino correcto.

Muchas gracias y hasta siempre.

---

Dr. Eduardo Arana Rivera

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGIA (GAMO)

Publicación oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología  
Octubre - Diciembre 2003, Vol. 2, No. 4



## PRESIDENTE DEL COMITÉ EDITORIAL

Dr. Eduardo Arana Rivera

## EDITOR EN JEFE

Dr. Jean Rene Clemenceau V.

## EDITORES ASOCIADOS

Dr. Francisco Gutiérrez Delgado  
Dr. Andrés A. Gutiérrez López

Dr. Alejandro Mohar Betancourt  
Dra. Dolores Gallardo Rincón

## COMITÉ EDITORIAL

Dr. Héctor Acosta Mondragón  
Dr. Patricio Azaola Espinoza  
Dr. Carlos E. Aranda Flores  
Dra. Silvia Allende Pérez  
Dr. Juan Ramón Ayala  
Dr. José Luis Barrera Franco  
Dr. Arturo Beltrán Ortega  
Dra. Victoria Castañeda Vázquez  
Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez  
Dr. Pierre Clemenceau Valdivia  
Dra. María Elena Cruz Ramos  
Dr. Jaime G. de la Garza Salazar  
Dr. Aura A. Erazo del Valle  
Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos  
Dr. Armando Fernández Orozco  
Dr. Adolfo Fuentes Alburo  
Dr. J. Francisco Gallegos Hernández  
Dr. Roberto González Guzmán  
Dr. Ángel Herrera Gómez  
Dr. Luis Miguel Linares González

Dr. Víctor Manuel Lira Puerto  
Dr. Carlos M. López Graniel  
Dr. Pedro Luna Pérez  
Dr. Armando Martínez Avalos  
Dr. Rogelio Martínez Macías  
Dr. Rolando Ocampo Le Royal  
Dr. Francisco J. Ochoa Carrillo  
Dr. Roberto Ovilla Martínez  
Dra. Sandra Páez Aguirre  
Dra. María Teresa Ramírez Ugalde  
Dr. Genaro Rico Martínez  
Dr. Héctor Rodríguez Cuevas  
Dr. Sergio Rodríguez Cuevas  
Dr. Guillermo Tortolero  
Dr. Alfonso Torres Lobatón  
Dr. Román Torres Trujillo  
Dr. Sergio Torres Vargas  
Dra. Aurora Valdivia Medina  
Dr. Noé Vargas Tentori  
Dr. Jesús Zamora Varaona



### Asistentes editoriales

Lic. Alicia Garfías Flores  
Dr. Emilio L. García Carrillo

### Dirigida a:

Especialista en oncología y miembros de la  
Sociedad Mexicana de Oncología

### Suscripción \$ 800.00

Registro No. 04-2003-090317145700-102

### Periodicidad

Cuatro números al año



SOCIEDAD MEXICANA DE ESTUDIOS ONCOLOGÍA  
TUXPAN 59 PH, COL. ROMA MÉXICO, D.F., C.P. 06760  
TEL. 55741454 FAX 55841273 smeo@infosel.net.mx  
www.smeo.org.mx

La SMEO no garantiza, ni directa ni indirectamente la calidad  
ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos  
en los anuncios u otro material de carácter comercial  
contenido en este número.



Editado por:  
MASSON DOYMA  
MÉXICO

Santander No. 93, Col. San José Insurgentes  
03920 México, D.F. Tels. 5563-0036 5598-6713

Director General: Dr. Marco Antonio Tovar Sosa  
Ejecutivo de Ventas: José J. Sosa Gutiérrez  
Producción: Martha Gracia Lomelí

# SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## Mesa directiva 2002-2003

### **Presidente**

Dr. Eduardo Arana Rivera

### **Vicepresidente**

Dr. Francisco J. Ochoa Carrillo

### **Tesorero**

Dr. Carlos Eduardo Aranda Flores

### **Vocales**

Dr. Héctor Acosta Mondragón

Dr. J. Francisco Gallegos Martínez

Dra. Dolores Gallardo Rincón

### **Consejeros**

Dr. Francisco Tenorio González

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

### **Coordinador de capítulos**

Dr. Roberto González Guzmán

### **Secretario**

Dra. Rosalba Barra Martínez

### **Comité de tumores de cabeza y cuello**

Dr. José Luis Barrera Franco

### **Comité de tumores mamarios**

Dr. J. Francisco Gallegos Hernández

### **Comité de sarcomas y partes blandas y óseos**

Dr. Alejandro Padilla Rosciano

### **Comité de tumores de tubo digestivo**

Dr. Sergio Torres Vargas

### **Comité de tumores urológicos**

Dr. Hugo A. Manzilla García

### **Comité de tumores de tórax y mediastino**

Dr. Javier Kelly García

### **Comité de cuidados paliativos y control del dolor**

Dra. Laura Torrecillas Torres

### **Comité de tumores de piel y melanoma**

Dr. Ángel Herrera Gómez

### **Comité de prótesis maxilofacial**

Dra. María Elena Cruz Ramos

### **Comité de estatutos y reglamentos**

Dr. Francisco Tenorio González

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Dr. Eduardo Arana Rivera

### **Comité de eventos científicos**

Dr. Armando Fernández Orozco

Dr. Rogelio Martínez Macías

Dr. Carlos D. Robles Vidal

Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos

### **Comité de relaciones públicas**

Dr. Rolando Ocampo Le Royal

### **Comité editorial y difusión**

Dr. Jean René Clemenceau Valdivia

Dr. Alejandro Mohar Betancourt

Dra. Raquel Gerson Cwilich

Dr. Juan M. Várela Gayol

### **Comité de honor y justicia**

Dr. Jaime de la Garza Salazar

Dr. Rodolfo Díaz Perches

Dr. Edmundo Rodríguez del Rincón

Dra. Aura A. Erazo Valle-Solís

### **Comité de radioterapia**

Dra. Aída Mota García

### **Comité de oncología de pediátrica**

Dr. Roberto Rivera Luna

### **Comité de oncología médica**

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

### **Comité de tumores ginecológicos**

Dr. Alfonso Torres Lobatón



CENTRO UNIVERSITARIO  
CONTRA EL CÁNCER

U A N L





**PRESIDENT**

Margaret A. Tempero, MD

**PRESIDENT-ELECT**

David H. Johnson, MD

**IMMEDIATE PAST PRESIDENT**

Paul A. Bunn, Jr., MD

**SECRETARY/TREASURER**

David R. Gandara, MD

**BOARD OF DIRECTORS**

Jose Baselga, MD

Robert L. Comis, MD

Joseph DiBenedetto, Jr., MD

Patricia A. Ganz, MD

Denis B. Hammond, MD

Lee J. Helman, MD

Gabriel N. Hortobagyi, MD

Michael C. Perry, MD

John M. Rainey, MD

Valerie W. Rusch, MD

Richard L. Schilsky, MD

Ian Tannock, MD, PhD

Andrew T. Turrisi, III, MD

**EXECUTIVE VICE PRESIDENT**

**AND CHIEF EXECUTIVE OFFICER**

Charles M. Balch, MD

November 13, 2003

Eduardo Arana-Rivera, MD  
Alvaro Obregon #74-401  
Col Roma Delegacion Cuauhtemoc  
Mexico City, DF 06700  
Mexico

Dear Dr. Arana:

On behalf of ASCO, I wish to thank you for the hospitality extended by you and the SMEO leadership to the ASCO staff and myself during the SMEO conference in Queretero. We were proud to be in attendance and to have a booth at the 22<sup>nd</sup> conference. The response to the booth was tremendous and there was great interest in the reciprocal membership option. I also appreciated the opportunity to speak to those in attendance about ASCO on Wednesday morning.

Our presence at the meeting also represented an excellent opportunity to learn more about cancer care in Mexico and SMEO as an organization. This will help us to continue to strengthen our partnership.

As we discussed at our meeting, the mission and objectives of our two organizations are compatible. To summarize, here are the following major points of our discussion:

1. I will contact the SMEO offices around January to begin discussion for a joint meeting of ASCO/SMEO leadership during the ASCO annual meeting. These are generally an hour in length and serve to further explore our opportunities for partnership. I hope that you and/or the incoming President Dr. Ochoa will be able to come.
2. We will also send an invitation to the SMEO leadership for our World Oncology Leader's Reception to be held on Monday evening.
3. I will send an electronic copy to both you and Dr. Clemenceau of the applications for endorsement, joint sponsorship and joint symposia later this month. One of the applications is new, and we are making minor adjustments. You may wish to consider a joint SMEO/ASCO symposium at the meeting in Merida.
4. You may wish to consider the option of having an advanced course prior to the SMEO meeting in Merida. ASCO has several courses in existence that our Board has agreed we may allow other organizations to use. Examples are symptom management, molecular oncology, cancer genetics, and a gerontology curriculum. In the future, we

2004 Annual Meeting  
June 5-June 8, 2004  
New Orleans, Louisiana

For more information  
about ASCO Meetings  
Phone: (703) 631-6200  
Fax: (703) 818-6425  
Website: www.asco.org



hope to also have a course on cancer prevention. If you wish, we may have the possibility of funding 1-2 speakers to come from the US or Europe that are ASCO members. We can discuss this further by phone if you wish.

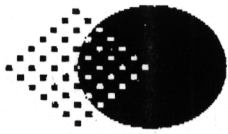
5. We would be interested in learning more about satellite capabilities in Mexico. It may be possible, with funding, to broadcast some of our educational events to a wider audience.
6. The entire ASCO meeting is available on the ASCO website through the virtual meeting application. This is important for physicians in Mexico to be aware of. One must not be an ASCO member to access the virtual meeting.
7. ASCO is also planning to offer cancer courses at the basic level. SMEO will share a list of the President's of each of the state cancer societies. There may be an opportunity to hold the course in different parts of Mexico where there is felt to be an educational need.
8. ASCO members, whether they live within or outside of the US, are eligible to apply for ASCO grants. Also, SMEO leadership may wish to consider serving on an ASCO committee. A roster of committees is available online, and members can apply for consideration for appointment of up to three committees. The ASCO incoming President selects one-third of the committee members each spring.

I so enjoyed the opening ceremony and reception. If possible, I would love to obtain a copy of the videotape on SMEO. Thank you for including me in the wonderful dinner on Wednesday evening, I enjoyed both good food and conversation!

It was my pleasure to meet you and the SMEO leadership and to further our discussions of potential areas for partnership. I look forward to seeing you at the ASCO annual meeting in New Orleans.

With warm regards,

Paula Trahan Rieger, RN, MSN, CS, AOCN<sup>®</sup>, FAAN  
Director, International Affairs  
American Society of Clinical Oncology  
1900 Duke Street Ste. 200  
Alexandria, VA 22306  
703-797-1934



---

**European Institute of Oncology**

Via Ripamonti 435, 20141 Milan, I  
Phone +39.02.57489.1, Fax +39.02.57489.210  
E-mail: [direzione.scientifica@ieo.it](mailto:direzione.scientifica@ieo.it)

*Scientific Director*

Dr. Eduardo Arana Rivera  
Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología  
Mexico DF

Milano, 14 Noviembre 2003

Muy Estimado Dr. Arana Rivera,

Me dirijo a Ud para agradecerle todas las gentilezas de que fuimos objeto durante nuestra permanencia en su país, desde nuestra llegada a México DF hasta cada momento de nuestra permanencia en Querétaro.

Vuestra gentileza, simpatía y afecto personal manifestado hacia mi persona son gestos que van más allá de lo protocolar y que me han hecho sentir la calidez y el afecto típico del pueblo mexicano.

Con los mejores augurios para las actividades de la Sociedad Mexicana de Oncología y para Ud mismo, le envío mis más cordiales saludos.

Umberto Veronesi

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGIA

## (GAMO) Noviembre 2003

### Editorial

#### **Misión Cumplida.**

Este es el último número del año 2003 y por lo tanto de la mesa directiva 2002/2003 de la Sociedad Mexicana de Oncología. El XXII Congreso Nacional de Oncología fue un éxito, se estableció una nueva marca, cerca de 2000 asistentes entre congresistas y acompañantes. 896 Médicos, 220 enfermeras, 188 representantes de la industria, más de 100 participantes a las actividades de voluntarios y seminario de pacientes. Con la acostumbrada Hospitalidad de la gente de Querétaro nos sentimos en casa y muchas acompañantes se hospedaron en casas particulares lo que no fue impedimento para acompañarnos en actividades Sociales.

SMEO ha establecido un nuevo paradigma. Destacamos la participación de sociedades mexicanas y extranjeras incluyendo SOMERA, MASTOLOGÍA, ONCOHEMATOLOGÍA, PEDIATRIA, ASCO, ESMO, SIIC, la presentación del testimonio gráfico-audiovisual de la historia de la SMEO y del cáncer en México narrada por sus protagonistas. Por primera vez seminarios de asociaciones de voluntarios y pacientes, gobernadores de capítulos, residentes, proveedores de medicamentos, grupo TEYCO-servicios de informática, MASSON-DOYMA casa editorial, etc. El sentimiento es unánime los oncólogos mexicanos unidos como Sociedad Mexicana de Oncología hemos logrado evolucionar. La calidad de nuestro trabajo, asistencia a los pacientes y nivel de organización es reconocido por los miembros de sociedades mexicanas, americanas y europeas con halagos a la calidad de nuestro congreso, del sitio de internet [www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx) y de la Gaceta Mexicana de Oncología – GAMO.

Pasaron más de 50 años para que SMEO contara con su propio órgano impreso de difusión. Me siento orgulloso de esta iniciativa que sobrevivió al parto y que ha crecido. Estamos concientes que adolece por su juventud sin embargo no concebimos hoy a SMEO

sin su revista. En menos de 2 años logramos crearla, cumplir con su publicación periódica difundir más de 200 trabajos científicos, el calendario de actividades anticipado 2002/2003, los directorios de oncólogos, centros oncológicos, el registro en la SEP garantizando la propiedad de la SMEO. Adquirimos para SMEO lo más moderno en servidores de internet y esta hospedado en un centro con tecnología de punta y todo esto sin costo para los miembros de SMEO gracias al apoyo incondicional de la Industria. La creación conlleva una obligación. GAMO fue concebido con amor para nuestra comunidad, para favorecer la comunicación y desarrollo de los miembros de SMEO, para contar con un foro propio que satisfaga las necesidades de los mexicanos. En el trabajo editorial conocemos la normatividad internacional y tenemos la meta de alcanzar los más altos estándares sin tener que renunciar a nuestra identidad o vocación de servicio.

En la Asamblea General de Asociados realizada el jueves 27 de noviembre del 2003 “se aceptó que el comité de prensa y difusión se denominará comité de medios, que se definirán las características y necesidades a cubrir y que el coordinador será electo en Asamblea General garantizando una sana relación con el Presidente y Mesa directiva de SMEO.

En lo personal agradezco a todos los que hicieron posible este proyecto y los innumerables comentarios que nos alentaron a seguir. Manifiesto mi apoyo al Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo y a toda la nueva mesa directiva de SMEO y los felicito por su nuevo cargo estoy convencido de su capacidad para dar continuidad al progreso de nuestra sociedad y su deseo de mantener la unidad con equidad entre los miembros de SMEO y las Instituciones.

¡Felicidades!

Dr. Jean Rene Clemenceau Valdivia,

Editor en jefe de GAMO.

# —THE ASCO— FOUNDATION

**Chair**

Larry Norton, MD

**Foundation CEO**

Charles M. Balch, MD (Ex-Officio)

**Treasurer**

Ronald E. Beller, PhD (Ex-Officio)

**Secretary**

Douglas W. Blayney, MD

**Member at Large**

Michael B. Troner, MD

**Board of Directors**

Martin D. Abeloff, MD

Joseph S. Bailes, MD

George P. Canellos, MD

Sarah S. Donaldson, MD

John R. Durant, MD

Lawrence H. Einhorn, MD

Allen S. Lichter, MD

Robert J. Mayer, MD

Ellen V. Sigal, PhD

Joseph V. Simone, MD

November 26, 2003

Eduardo Arana-Rivera, MD  
Col Roma Delegacion Cuauhtemoc  
Alvaro Obregon #74-401  
Mexico City DF 6700  
Mexico

Dear Dr. Arana-Rivera,

This has been a year of exceptional growth and achievement for The ASCO Foundation. I would like to thank you for your generous support and interest in the work of the Foundation. Our success is a true reflection of the commitment of our donors.

It is the Foundation's mission to support ASCO's education and research mission worldwide by funding initiatives in high-quality cancer care and prevention, career development, and patient education. **The charge of the Foundation is of critical importance to the Society and your participation is essential.**

An example of how your contributions to the Foundation make a very real difference in cancer care is The ASCO Foundation Grants Program. Supporting promising oncologists through these fellowships is a major goal of the Foundation. This program is among the largest of any medical professional society in the United States and provides funding for a multitude of innovative research initiatives. Of the (35) Young Investigator Awards granted by the Foundation this year, member contributions supported (2) Young Investigator Awards to researchers working in the areas of melanoma and brain tumor development.

I am pleased to report that the Foundation is now funding International Travel Grants, which are designed to help oncologists in developing countries expand their current knowledge, receive continuing medical education, and share their learning experience at the ASCO Annual Meeting with colleagues in their home countries. The Foundation would like to recognize the International Affairs Committee for their work on this important project. This year, the Foundation funded (13) grants to oncologists from (11) countries.

The ASCO Foundation 2003 Benefit Concert featuring Sir Elton John was a tremendous success raising \$1.9 million for the Foundation. We are deeply grateful to Sir Elton John for his service.

The outreach of the Foundation is greater than ever, and I look forward to continued growth in this area. Through a partnership with The Breast Cancer Research Foundation, The ASCO Foundation is funding a new award targeting breast cancer researchers in the 7<sup>th</sup> to 10<sup>th</sup> year of work. The Advanced Clinical Research Award in Breast Cancer will be awarded in early 2004. This new award signifies another step forward in advancing the field of oncology through further funding of investigators at every point in their careers – our best hope for a true understanding of cancer.

Thank you for your continued commitment to The ASCO Foundation. We need your support to fulfill our mission of educating and training physicians in the treatment and management of all cancers. For more information about The ASCO Foundation, please contact Julia McCormack, Executive Director, at 703-519-1456.

On behalf of The ASCO Foundation, I extend our best wishes to you during the holiday season.

Gratefully yours,

A handwritten signature in black ink that reads "Larry Norton". The signature is written in a cursive, flowing style.

Larry Norton, MD  
Chair, The ASCO Foundation

## Indice

<b>Contenido</b>	<b>Pág</b>
Editorial XXII Congreso Nacional de Oncología (SMEO), Juriquilla, Querétaro, Octubre 2003.	<b>5</b>
Carta de la American Society of Clinical Oncology Paula Trahan Rieger	<b>8-9</b>
Carta European Institute Of Oncology Umberto Veronesi	<b>10</b>
Mensaje del editor Dr. Jean René Clemenceau Valdivia	<b>11</b>
Carta The ASCO Foundation Dr. Larry Norton	<b>12-13</b>
Lack of mutations in the DNA-binding domain of TP53 in transitional cell carcinomas of the urinary bladder Dra. D. González Espinoza, Dr. M.A. Jiménez Ríos, Dr. A. Chávez Blanco, Dr. C. Trejo Becerril, Dr. P. Gutiérrez Castrellon y Dr. A. A. Gutiérrez	<b>15</b>
Factores pronósticos en cáncer de orofaringe Dr. J. F. Gallegos Hernández, Dr. H. D. Cortés Arroyo, Dr. H. Arias Ceballos, Dr. R. Flores Díaz, Dr. J. A. Resendiz Colosia, Dr. G. Minauro Muñoz, Dr. M. Hernández San Juan y Dr. A. Maffuz	<b>19</b>
Análisis de los aspectos clínicos y terapéuticos del carcinoma epidermoide de la vulva Dr. C.M. López Graniel, Dr. J. Ocampo Adame, Dra. M.L. Rodríguez García, Dr. G. Solorza Luna, Dr. A. González Enciso, Dr. D. Muñoz González y Dr. G. Chanona Vilchis	<b>23</b>
Antígeno prostático específico y cáncer de próstata: ¿problema resuelto? Dr. R. Rosa Acosta, Dr. A. Reyes Corcho, Dr. L. Gómez Pérez, Dra. B. Depestre Rabi, Dra. M. Olivert Cruz y Dra. Y. Bouza Jiménez.	<b>27</b>
Inst. Nal. Del Derecho de Autor	<b>35</b>



# Lack of mutations in the DNA-binding domain of TP53 in transitional cell carcinomas of the urinary bladder

Diana González Espinosa<sup>1</sup>, Miguel A. Jiménez Ríos<sup>2</sup>, Alma Chávez Blanco<sup>2</sup>, Catalina Trejo Becerril<sup>2</sup>, Pedro Gutiérrez Castellón<sup>3</sup> and Andrés A. Gutiérrez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> *Unidad de Terapia Celular, Centro Nacional de Rehabilitación*

<sup>2</sup> *Departamentos de Urología e Investigación, Instituto Nacional de Cancerología*

<sup>3</sup> *Unidad de Investigación, Instituto Nacional de Pediatría. México, DF*

**Key words:** bladder cancer, TP53, polymorphisms, SSCP analysis

## Abstract

The presence of mutations of TP53 in transitional cell carcinomas (TCC) of the urinary bladder has been associated with tumor recurrence, disease progression and decreased survival rates. Our objective was identified polymorphic variants and mutations of the p53 gene in TCC of the urinary bladder in Mexican patients. Methods: we prospectively analyzed the DNA-binding domain of TP53 in paired normal and tumor tissues from sixteen patients with TCC by PCR- Single-Strand Conformation Polymorphism (PCR-SSCP) analysis and direct sequencing. Results: From January 1996 to December 1998, twenty seven patients with TCC were evaluated at the National Cancer Institute in Mexico City. Of these cases, only 16 were available for genetic analysis of TP53. In spite of the clinical course, neither superficial (10) nor invasive (6) bladder cancers presented mutations in exons 5 to 9 of TP53. Conclusion: The inability to identify mutations in the DNA-binding domain of TP53 in this study, could be due to the limited amount of samples tested. However, alterations in other regions of TP53, or in the intracellular trafficking of the protein, could also play a role in these cases and should be further analyzed in a multicenter trial.

## Introduction

The progression of transitional cell carcinomas (TCC) of the urinary bladder has been correlated with genetic instability and the accumulation of collaborative genetic lesions mainly involving p53, retinoblastoma, and growth factors.<sup>1</sup> Of all these, TP53 mutations have been the most common lesions documented in bladder cancer.

TP53 gene alterations most commonly manifest nuclear overexpression of the p53 protein with subsequent positive immunostaining. Various authors have found a significant association between p53 mutation and p53 positive staining.<sup>2-4</sup> On these bases, the nuclear accumulation of the p53 protein was associated with advanced tumor grade and stage of TCC of the urinary bladder.<sup>3</sup> However, immunohistochemical analysis has limitations that have lead to inconclusive results.<sup>5</sup> Non sense mutations and deletions of the TP53, for example, could lead to false negative results. By another hand, accumulation of wild type p53 and technical variations could yield false-positive results. These facts could explain why the association between p53 protein accumulation with tumor progression and overall survival remains controversial.<sup>6,7</sup> Thus, the role of immunohistochemical analysis of p53 for the management of bladder cancer remains partially limited. Alternatively, polymorphism analysis followed by direct sequencing could be used to better characterize TP53 mutations in the clinical course of TCC.

This task is, however, a complex one considering that more than 1,700 mutations of TP53 have already been reported in human tumors. Of all mutations reported to date, seventy percent have been of the missense type in coding regions (IARC Data Base, 2003). Furthermore, 60 to 80% of the TP53 missense mutations have been found in the central zone of the gene which is also known as the "hot spot" region. The latter is the DNA-binding domain and involves exons 5 to 9.

Therefore, we analyzed the DNA-binding domain of TP53 by single strand conformational polymorphism analysis followed by DNA sequencing in sixteen Mexican patients with TCC. Analysis was carried out in fresh frozen samples from paired normal and tumor tissues. In contrast to previous studies, we could not find mutations in exons 5 to 9 in TCC patients, independently of the tumor grade, tumor stage or clinical course of the disease. It is possible then, that alterations in other regions of TP53, in p53-regulatory proteins or in the intracellular trafficking of the p53 protein, could play a role in bladder carcinogenesis and deserve further characterization.

## Corresponding author:

Andrés A. Gutiérrez MD PhD  
Unidad de Terapia Celular T9-5o. Centro Nacional de Rehabilitación  
Calzada México Xochimilco 289 México 14389, DF  
Tel. (525) 5999 1000 Ext 19604, 19605 Fax. (515) 5999 1000 Ext 19605  
e-mail: agutierrez@cnr.gob.mx  
andresgutz@mexis.com



## Materials and methods

### Patients and tissue samples

From 1996 to 1998, tumor and normal bladder samples were collected from consecutive patients studied at the National Cancer Institute in Mexico City (Table 1). The TNM classification of the Standard International Committee of Cancer was used to define bladder cancer and all biopsies were submitted to pathologic grading (WHO classification). Only thirty two samples from 16 patients with TCC of the urinary bladder were available for SSCP analysis and direct sequencing. Of these samples, sixteen were from normal mucosa and sixteen were from the tumor. All samples were kept frozen at  $-70^{\circ}\text{C}$ .

### Mutational analysis

Genomic DNA (gDNA) was extracted from frozen samples using the high Pure PCR Template preparation Kit system (Roche Cat. No. 1 796 828) according to manufacturer instructions. The 260/ 280 nm ratio was established in each sample and all of them were analyzed in agarose electrophoresis. The gDNA aliquots were conserved at  $-70^{\circ}\text{C}$ .

### PCR amplification of genomic DNA and SSCP analysis

Polymerase chain reaction (PCR) and single-strand conformational polymorphism (SSCP) analyses were performed as follows. First, a large PCR product (Fragment 1, 3.2 Kb) containing exons 2 to 9 of TP53, was amplified (Figure 1). This product was then used as a template for the amplification of each single exon (i.e. 5 to 9). This strategy eliminated the presence of sub-products for SSCP analysis.

The PCR reaction mixture (100 ml) for amplification of fragment 1 contained: 2 mM Tris-HCl (pH 8.5), 10mM KCl, 1.5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0.05mM DTT, 10mM EDTA, 0.05% Tween 20, 0.05% Nonidet P40 (v/v), 5 % glycerol, 0.2 mM dNTP's mix, 0.75 mM primers and 2.6 U Expand High Fidelity Polymerase system (Roche). DNA template (200-300 ng) was amplified in a thermal cycler (Genius, Techne UK) using the following program: 2 min at  $94^{\circ}\text{C}$  for an initial denaturation;  $94^{\circ}\text{C}$  for 1 min,  $57^{\circ}\text{C}$  for 2 min,  $68^{\circ}\text{C}$  for 2.5 min for 30 cycles, and one extension final step at  $68^{\circ}\text{C}$  for 8 min.

### Nested PCR fragments (exons 5-9)

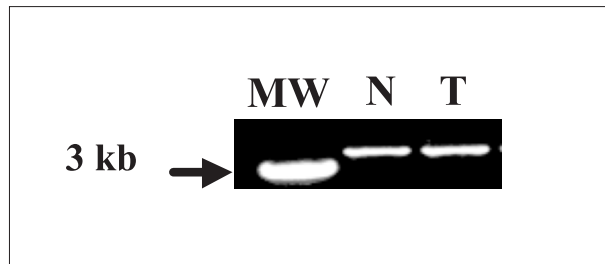
Exons 5-9 of TP53 were amplified from Fragment 1 by PCR in a 50 ml reaction mixture containing: 200-300 ng of Fragment 1 product, 0.5mM each primer, 0.2 mM of each dNTP and 0.5 U Platinum DNA polymerase<sup>TM</sup> (GIBCO BRL). The primers employed for the amplification of all fragments are listed in Table 2.<sup>8</sup> The PCR was carried out in a thermal cycler GENIUS Techne U.K for 30 cycles under the following conditions: 1 min at  $94^{\circ}\text{C}$ , 1 min at  $53^{\circ}\text{C}$  and 1 min at  $72^{\circ}\text{C}$  and one

**Table 1.- Clinical and pathological data of patients with transitional cell carcinomas of the urinary bladder.** G1-G3, tumor grade (WHO classification); Tis, carcinoma in situ; Ta & T1-T4, tumor classification (TNM definition); MC, multicentric; MI, myocardial infarction.

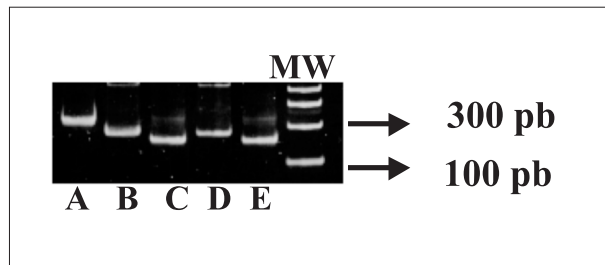
Sex	Age	Tumor Grade & TNM definition		Recurrence (in months)
		At presentation	At recurrence	
M	46	G3/ Ta	G1/Ta G1 /Ta	4 6
M	66	G2 /Ta	T4	25
M	69	G1 / Ta	G1-2 /Ta None	34 77
F	55	G1 / T1	Tis G2 / T2 T4 None	8 22 34 72
M	73	G2 /T1	None	73
F	70	G2 / Ta	G2-3 /Ta G2-3 /MC G2-3	8 14 16
F	67	G2 /Ta /MC	G3-4 /T2 G1 /Ta None	9 13 57
M	64	G3 /T1	T4	5
M	74	G3/Ta + Tis	lost	
M	75	G4 / T1	lost	
M	55	G3 / T2a	G3 /T2a G3 / T3b	4 7
M	77	G2 /T2	G3/T2 +Tis G3 / T4	5 11
M	71	G2/T2	MI	
F	71	G2/ T2	T4	3
M	49	G4 /T3	T3 G2 / T2	3 12

Fragment 1	Up 5'-gtc tca gac act ggc at-3' Down 5'-aag ggt gaa gag gaa t-3'
------------	---

Exon	Sequence	Size
5	Up5'-act tgt gcc ctg act-3' Down 5'- act tgt gcc ctg act-3'	254 pb
6	Up 5'- ggc ctc tga ttc-3' Down 5'- cca ctg aca acc acc c-3'	198 pb
7	Up 5'-cac tgg cct act ctt-3' Down 5'- aag tgg ctc ctg ac-3'	158 pb
8	Up 5'-ttc tct ttt cct atc c-3' Down 5'- ctt gtc ctg ctt gct t-3'	177 pb
9	Up 5'- ttt cct tgc ctc ttt c-3' Down- 5'- gat aag agg tcc caa g-3'	108 pb



**Figure 1.** Amplification of Fragment 1 (3.2 Kb) of TP53. This fragment was used as template for nested PCR for each one of the exons analyzed. The samples were resolved in 1% agarose gel and visualized by ethidium bromide fluorescence. **N**= PCR product obtained with genomic DNA from normal tissue. **T**= PCR product obtained with genomic DNA from tumoral tissue. **MW**= marker DNA size standard (1Kb Ladder, Promega).



**Figure 2.** Agarose electrophoresis of ethidium bromide stained p53 amplification products. A) exon 5, B) exon 6, C) exon 7, D) exon 8 and E) exon 9. **MW**= Marker DNA size standard.(100 pb DNA Ladder, Promega).

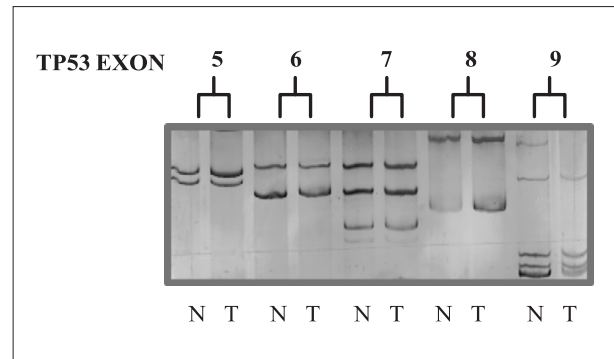
elongation final step at 72°C during 8 min. The PCR products were analyzed in 1.5% agarose gel electrophoresis.

### SSCP Analysis

Five microliters of each PCR product was mixed with an equal volume of formamide loading dye (95% formamide, 2 mM EDTA and 0.3% bromophenol blue/ xylene cyanol). The mixture was heated at 96°C for 10 minutes, chilled on ice and applied to 14% non-denaturing polyacrylamide gel (29:1 ratio) containing 5% glycerol, 44.5 mmol/L Tris-HCl, 44.5 mmol/L boric acid and 1 mmol/L EDTA pH 8.0. Electrophoresis was performed at 20 V/cm in 0.5X Tris- boric acid /EDTA for 6 h. All electrophoretic runs were performed at temperatures between 20-22°C.<sup>9</sup> The gels were stained using PhastGel™ DNA Silver Staining Kit (Pharmacia). For direct sequencing, all samples were purified with QUIAEX II Agarose Gel extraction Kit (QIAGEN) according to manufacturer instructions.

### DNA sequencing

PCR products were sequenced with the use of the PRISM Ready Reaction Dye Deoxy Terminator Cycle Sequencing Kit Protocol and the ABI Prism 310 DNA Sequencer Apparatus (Applied Biosystems). Sequences were analyzed using the IARC p53 data-base and the Basic Logical Alignment Search Tool (BLAST) at the NCBI server ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)).



**Figure 3.** Single-strand conformation polymorphism (SSCP) analysis of exons correspondig to the "hot-spot" zone of TP53. The migration pattern of each exon was similar for normal (N) and tumoral (T) samples in this patient. The same pattern was also found in the SSCP analysis of all patients.

## Results

### Patients and clinical course

From January 1996 to December 1998, twenty seven patients were evaluated at the Department of Urology of the National Cancer Institute in Mexico City (Table 1). Of these patients, we obtained fresh tissue samples from twelve men and four women. The mean age was  $65.8 \pm 9.4$  years and the mean follow-up was 17 months (range 1 to 80). At presentation ten tumors were superficial, five had invasion to the muscle and one to the urethra. The treatment was in accordance with international guidelines. In brief, superficial bladder cancers underwent transurethral resection (TUR) with or without intravesical chemotherapy. Patients with invasive tumors did not accept radical cystectomy. For all of them, TUR with segmental resection was followed by radiation therapy.

Eleven cases recurred or progressed at different periods of time of follow-up; three patients were lost after establishing the diagnosis; one died of a myocardial infarction and one has not recurred in six years after local resection (Table 1). Only three more patients have had stable disease for at least three years.

### Genetic Analysis

Exons 5 to 9 of the p53 gene were amplified from gDNA obtained from all samples. PCR products were between 150 and 300 bp (Figure 2). The molecular size of these products was the same for normal and tumoral samples. Single strand conformational polymorphism analysis of PCR products did not show band shifts in any of the tumor samples in comparison to normal ones (Figure 3). Furthermore, the sequencing of PCR products did not demonstrate mutations or polymorphic variants in the hot spot zone of TP53 in any of the samples tested.

### Discussion

Immunohistochemical analysis of the p53 protein has been reported to have limitations in the management of bladder

cancer patients. Therefore, this study was designed to identify mutations in the DNA-binding domain of the p53 gene by SSCP analysis and direct sequencing for possible use in diagnostic procedures. The combination of these mutation-detection assays has previously demonstrated p53 mutations in 18% to 57% of bladder cancer patients at various stages.<sup>2,7,10-11</sup>

Thus, the absence of TP53 mutations in exons 5 to 9 in paired normal and tumor tissues from sixteen Mexican patients with TCC, was completely unexpected. Apparently, the absence of p53 mutations was neither associated with lower tumor stage, tumor grade or recurrence rate. Unfortunately, our study group is too small for statistical significance and for drawing conclusions out of these data. However, the results are significant considering that 16 out of 27 patients (59.25%) were available for genetic analysis during the three year-recruitment period at our institution.

A technical failure was highly unlikely to explain these data because SSCP analysis and automatic sequencing yielded reproducible results throughout the study. Thus, it is possible that the percentage of bladder tumors with TP53 mutations is not as high in Mexicans as it is in other populations. However, the amount of samples tested was very limited and a multicenter study should be carried out to further characterize the status of TP53 in bladder cancer. In addition, other alterations that could be involved in the progression of bladder cancer include: 1) the presence of mutations in other regions of the gene; 2) mutations in p53-regulatory proteins, and 3) alterations in the subcellular trafficking of the p53 protein.<sup>12</sup>

Tiguert et al<sup>13</sup>, for example, found TP53 mutations in 85% of invasive bladder carcinomas. The majority of these mutations (62.4 %) was located within the p53-binding domain and 37.6 % was away from this site. This is important because mutations in the amino terminal region could decrease the transactivation function of the p53 protein. Furthermore, mutations in the carboxi terminal region are known to impair the post-translational control and dimerization mechanisms of the protein.

The normal subcellular trafficking of p53-protein has also been found disrupted in various tumors. Being a transcription factor, p53 requires to pass through the nuclear pore in a coordinated manner. The importation of p53 to the nucleus is mediated through a bipartite nuclear localization signal (NLS) in its carboxyl-terminal domain, which is encoded by exons 8 and 9.<sup>14</sup> These topogenic sequences bind to specific receptors (i.e. karyopherin or importin a) to allow the selective passage of p53 through the nuclear pore. Thus, in breast cancer for example, it has been demonstrated that the nuclear transport of p53 is impaired when mutations in importin alpha protein co-exist with p53<sup>wt</sup>.<sup>15</sup>

Similarly, p53 possesses two nuclear export signals (NES) that bind nuclear export receptors to exit through

the nuclear pores. These NES domains exist at the amino- (11 and 27) and the carboxi- (320 and 355) terminal regions.<sup>14</sup> The former is encoded by exons 2 and 3 and the latter by exons 9 and 10. Unfortunately, neither importation nor exportation mechanisms of the p53 protein have been previously studied in bladder cancer. From our study, we could only rule out the presence of mutations in the NLS region located in exon 9 of TP53.

Altogether these data suggest that mutations in the hot spot zone of TP53 could not be as common in Mexican patients as they are in patients with bladder cancer from other countries. It will be necessary to evaluate mutations in other regions of the gene as well as the expression and activity of nuclear transporters in the tumors of our patients. A multicenter and prospective study is under preparation to confirm these hypotheses.

#### Bibliography

- 1.- Al-Sukhun S, Hussain M. Current understanding of the biology of advanced bladder cancer. *Cancer* 2003, 97(8 Suppl):2064-205
- 2.- Cordon-Cardo C, Dalbagni G, Saez GT, Oliva MR, Zhang ZF, Rosai J, Reuter VE, Pellicer A. p53 mutations in human bladder cancer: genotypic versus phenotypic patterns. *Int J Cancer* 1994, 56:347-353
- 3.- Esrig D, Spruck CH 3rd, Nichols PW, Chaiwun B, Steven K, Groshen S, Chen SC, Skinner DG, Jones PA, Cote RJ. pp 53 nuclear protein accumulation correlates with mutations in the p53 gene, tumor grade, and stage in bladder cancer. *Am J Pathol* 1993, 143:1389-1397
- 4.- Vet JA, Bringuier PP, Schaafsma HE, Witjes JA, Debruyne FM, Schalken JA. Comparison of P53 protein overexpression with P53 mutation in bladder cancer: clinical and biologic aspects. *Lab Invest* 1995, 73:837-843
- 5.- Smith ND, Rubenstein JN, Eggner SE, Kozlowski JM. The p53 tumor suppressor gene and nuclear protein: basic science review and relevance in the management of bladder cancer. *J Urol* 2003, 69:1219-1228
- 6.- Gao JP, Uchida T, Wang C, Jiang SX, Matsumoto K, Satoh T, Minei S, Soh S, Kameya T & Baba S. Relationship between p53 gene mutation and protein expression: clinical significance in transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Oncol* 2000; 16:469-475.
- 7.- Lu ML, Wikman F, Orntoft TF, Charytonowicz E, Rabbani F, Zhang Z, Dalbagni G, Pohar KS, Yu G, Cordon-Cardo C. Impact of alterations affecting the p53 pathway in bladder cancer on clinical outcome, assessed by conventional and array-based methods. *Clin Cancer Res* 2002, 8:171-179
- 8.- Cheng T, Ganju V, Ritland S, Sarkar G, Jenkins R. Analysis of p53 mutations in human gliomas by RNA Single-Strand Conformational Polymorphism. *Methods in Neurosciences* 1995 ; 26 : 210-224.
- 9.- Teschauer W, Mussack T, Braun A, Waldner H, Fink E. Conditions for single strand conformation polymorphism (SSCP) analysis with broad applicability: a study on the effects of acrylamide, buffer and glycerol concentrations in SSCP analysis of exons of the p53 gene. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 125-131.
- 10.- Goto K, Konomoto T, Hayashi K, Kinukawa N, Naito S, Kumazawa J, Tsuneyoshi M p53 mutations in multiple urothelial carcinomas: a molecular analysis of the development of multiple carcinomas. *Mod Pathol* 1997, 10:428-437
- 11.- Oyasu R, Nan L, Szumel RC, Kawamata H, Hirohashi S. p53 gene mutations in human urothelial carcinomas: analysis by immunohistochemistry and single-strand conformation polymorphism. *Mod Pathol* 1995, 8:170-176
- 12.- Gottifreddi V and Prives C. Getting p53 out of the nucleus. *Science* 2001, 292:1851-1852.
- 13.- Tiguert R, Bianco FJ Jr, Oskanian P, Li Y, Grignon DJ, Wood DP Jr, Pontes JE, Sarkar FH. Structural alteration of p53 protein in patients with muscle invasive bladder transitional cell carcinoma. *J Urol* 2001, 166:2155-2160.
- 14.- Zhang Y & Xiong Y. A p53 amino-terminal nuclear export signal inhibited by DNA damage-Induced Phosphorylation. *Science* 2001 ; 292 :1910-1915.
- 15.- Kim IS, Kim D, Han S, Chin M, Nam H, Cho H, Choi S, Song B, Kim E, Bae Y, Moon Y: Truncated form of importin alpha identified in breast cancer cell inhibits nuclear import of p53. *J Biol Chem* 2000, 275: 23139-45.

# Factores pronósticos en cáncer de orofaringe

Dr. José Francisco Gallegos Hernández,<sup>1</sup> Dr. Héctor D. Cortés Arroyo,<sup>2</sup> Dr. Héctor Arias Ceballos, Dr. Rutilio Flores Díaz, Dr. Jaime A Resendiz Colosia,<sup>1</sup> Dr. Gabriel Minauro Muñoz, Dr. Martín Hernández San Juan, Dr. Antonio Maffuz

Departamentos de tumores de cabeza y cuello<sup>1</sup>, radioterapia<sup>2</sup> y estadística<sup>3</sup> Hospital de Oncología. CMN IMSS. México D.F. México

## Resumen

**Introducción.** El cáncer de orofaringe (CAO) en México es raro, representa 0.6% de todos los tumores, las alternativas de tratamiento son radioterapia (RT) o asociación radioterapia-cirugía; el pronóstico depende de etapa y subsitio anatómico del tumor.

**Objetivo.** Conocer los factores pronóstico en pacientes con CAO.

**Material y métodos.** Análisis retrospectivo de pacientes con CAO tratados con RT. Variables analizadas: localización tumoral, técnica de RT (con reducción o sin reducción de campos; TRC y TSRC) etapa, grado histológico y característica macroscópica del tumor. Análisis univariado y cálculo de supervivencia con método de Kaplan-Meier.

**Resultados.** Setenta pacientes, mediana de edad de 62 años, 19 mujeres y 51 varones. Localizaciones: 24 en amígdala, 35 en base de lengua, ocho en paladar blando y tres en pared posterolateral, 32 tumores excrescentes y 38 ulceroinfiltrantes, 81% T3-T4 y 18% T1-T2; mediana de dosis de RT 5 625 rads; 51 tratados con TSRC y 19 con TRC. Control locorregional en 35 pacientes (50%), mortalidad secundaria al tratamiento en 12.9%, supervivencia global a cinco años en 28%. Recurrencia locorregional en 44%. La morbilidad más frecuente por tratamiento fue disfagia (66%).

Las variables pronósticas con significancia estadística para la supervivencia fueron: TRC (18 vs 53%  $p=0.0012$ ), etapa (T1-2 vs T3-4 ; 58 vs 21%  $p=0.0025$  y localización amigdalina del tumor (43 vs 24%  $p<0.005$ ).

**Conclusiones.** Los pacientes con CAO en nuestro medio se presentan en etapas avanzadas, los factores que impactan en el pronóstico son: localización del tumor, etapa y técnica de radioterapia.

**Palabras clave:** cáncer de orofaringe, factores pronóstico.

## Solicitud de sobretiros:

**Dr. José Francisco Gallegos Hernández**

Departamento de tumores de cabeza y cuello  
Hospital de Oncología CMN. IMSS Av. Cuauhtémoc 330.  
Col. Doctores.  
06725 México DF. MEXICO. Tel. FAX 52 46 97 23  
gal61@prodigy.net.mx

## Summary

**Introduction.** Oropharyngeal carcinoma (OFC) is rare in Mexico, it only represents 0.6% of all carcinomas, treatment alternatives are radiotherapy (RT) or radiotherapy-surgery association; prognosis depends on the stage and tumor location.

**Objective.** To know prognostic factors in patients with OFC treated with RT.

**Material and methods.** Retrospective analysis of patients with OFC. Analyzed variables were: tumor location, RT technique (with or without field reduction; TRC and TSRC), stage, histologic grade and macroscopic tumor type. The survival was estimated with the Kaplan-Meier method.

**Results.** 70 patients, 62 years old median age, 19 women and 51 men. Locations: 24 tonsil, 35 tongue base, 8 soft palate and 3 posterior - lateral wall. 32 tumors were excrescent and 38 ulcer - infiltrating, 81% T3 - T4 and 18% T1 - T2. RT median dose was 5,625 rads; 51 treated with TSRC and 19 with TRC. Local - regional control was achieved in 35 patients (50%), mortality secondary to the treatment is 12.9%, 5-years over-all survival 28%. Local-regional recurrence 44%. The most frequent morbidity for the treatment is dysphagia (66%).

**Variables with statistical survival significance:** TRC (18% vs. 53%  $p = 0.0012$ ), Stage (T1-2 vs. T3 - 4; 58% vs. 21%  $p = 0.0025$  and tonsil location (43% vs. 24%  $p < 0.005$ ).

**Conclusions:** OFC diagnosis, is usually made in advanced stages. Survival prognostic factors are : tumor location, stage and RT technique.

**Key words** : oropharyngeal cancer, prognostic factors

## Introducción

El cáncer de orofaringe (CAO) en la población mexicana es poco frecuente, representa únicamente 0.6% de todos los tumores,<sup>1</sup> y tiene una prevalencia similar en toda Latinoamérica, con excepción de Argentina en donde se ha informado con frecuencia de 21.5% de todos los cánceres de vías aerodigestivas superiores (VADS).<sup>2</sup> Su asociación con el consumo de tabaco y alcohol es conocida y



## FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE OROFARINGE

LOCALIZACION	Núm. (%)
Base de la lengua	35 (50)
Amígdala	24 (34.2)
Velo del paladar	8 (11.4)
Pared posterior	3 (4.2)
Total	70

**Tabla 1.** Distribución de la localización de los tumores

tiene una relación causa-efecto.<sup>3,4,5</sup> La sintomatología poco alarmante en un inicio relacionada al hecho de que es una neoplasia que generalmente se presenta en grandes bebedores hace que los pacientes acudan en forma tardía a su primera consulta médica y el diagnóstico es por lo general en etapas avanzadas.<sup>6</sup>

Clásicamente el cáncer de orofaringe se ha tratado ya sea sólo con radioterapia o con cirugía seguida de radioterapia; sin embargo, la posibilidad de curación con este tratamiento es 15 a 40%<sup>6,7, 8, 9</sup> y el resultado funcional deficiente. El pronóstico depende del subsitio y la etapa del tumor y no del tipo de tratamiento o la magnitud de la resección quirúrgica.<sup>4, 7, 10, 11</sup>

### Objetivo

El objetivo del presente estudio es conocer los factores pronóstico que impactan en la supervivencia y control de los pacientes con cáncer de orofaringe y los resultados obtenidos con dos técnicas de radioterapia convencional durante un periodo de 10 años en el Hospital de Oncología del CMN, IMSS.

### Material y métodos

Se efectuó un análisis retrospectivo de 10 años que incluyó a 70 pacientes consecutivos, tratados con radioterapia convencional como manejo de base en el Hospital de Oncología, del CMN, IMSS.

Los pacientes fueron etapificados de acuerdo a la clasificación de la AJCC y UICC<sup>12</sup> de 1992.

Las técnicas de radioterapia utilizadas fueron dos: 1. Sin reducción de campos y 2. Con reducción de campos.

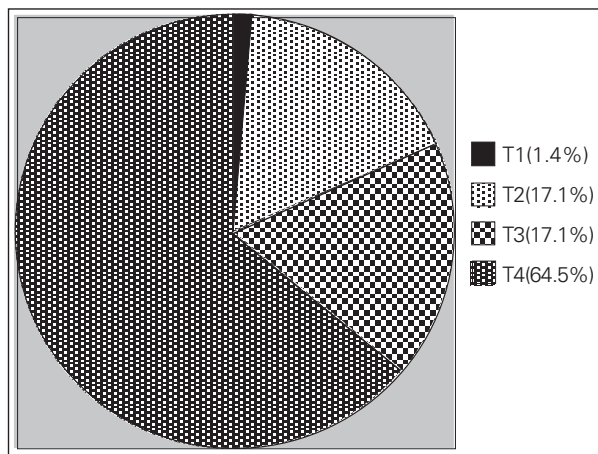
La localización del tumor se definió de acuerdo al sitio anatómico en donde se encontraba la mayor parte de la neoplasia y se dividió en: amígdala, velo del paladar, base de lengua, pared lateral y posterior.

Las variables estudiadas fueron localización anatómica del tumor, técnica utilizada para la radioterapia, TNM del tumor en el momento del diagnóstico, grado histológico y características macroscópicas del tumor (exofítico o ulcerado).

La supervivencia fue calculada por el método de Kaplan-Meier.

### Resultados

Fueron 70 pacientes con una media de edad de 62 años;



**Gráfica 1.** Frecuencia de tumores por T. 81% de los pacientes tuvieron T3 o T4 al momento del diagnóstico, sólo 18.5% de los pacientes tuvieron etapas iniciales (T1-T2).

de los cuales 19 mujeres y 51 varones (sex ratio de 2.6:1).

**Localización del tumor:** 35 pacientes tumores localizados en la base de la lengua (50%), seguidos por la amígdala en 24 pacientes (34.2%). La distribución completa se muestra en la tabla 1.

**Características del tumor:** 38 tumores fueron ulceroinfiltrantes y 32 exofíticos.

La distribución por etapas puede verse en la gráfica 1; la mayoría de los pacientes (81%) se diagnosticaron con T3 o T4 en el momento del diagnóstico y solo 18% con T1 o T2.

En cuanto al N, 15 pacientes (21%) fueron N0 y 55 (78%) fueron N (+), 23/70 (32.9%) fueron N3, gráfica 2.

Todos los pacientes recibieron radioterapia (RT) como tratamiento inicial, 64 en forma exclusiva, cuatro en asociación de quimioterapia y dos únicamente fueron sometidos a cirugía de rescate posterior a la cirugía por persistencia tumoral resecable.

El rango de dosis de RT-tumor recibida fue de 3 500 a 8 600 rads con media de 5 625 rads y la dosis-ganglio tuvo rango de 3 500 a 6 500 con media de 5 587 rads.

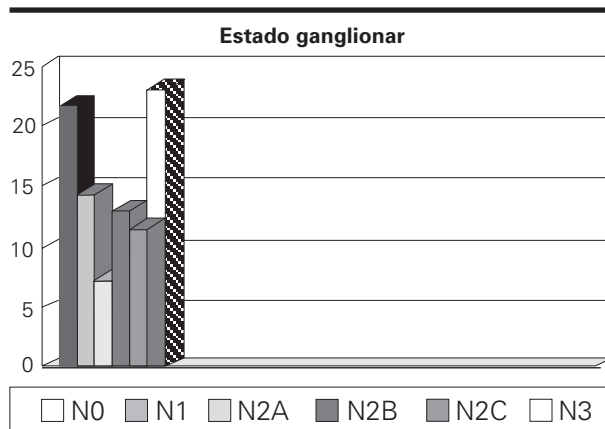
La media de protracción fue de 25 días.

Debido a que el estudio es retrospectivo no se utilizó una técnica homogénea en el tratamiento, 51 pacientes fueron tratados con técnica sin reducción de campos y 19 con reducción de campos.

El control locorregional sólo se logró en 33 pacientes (47.1%), 53% tuvieron persistencia del tumor posterior al tratamiento en el sitio primario o en el.

**Cuello.** La mayor tasa de respuestas fue local, 37/70 pacientes tuvieron respuesta local completa (53%); sin embargo, 44% de ellos tuvieron recurrencia locorregional en el primer año de tratamiento.

Nueve pacientes (13%) fallecieron en forma secunda-



**Grafica 2.** Estado ganglionar al momento del diagnóstico. Los pacientes con N3 representan 32%, con N0 21%. 79% se presentaron con N(+).

ria al tratamiento, la causa principal fue sepsis local y complicaciones sistémicas.

**Complicaciones:** 62/70 pacientes (89%) de los pacientes presentaron alguna complicación secundaria al tratamiento, la más frecuente fue disfagia (67.2%), seguida de mucositis (37.1%) y osteorradionecrosis (8.6%). En 29/62 (46%) pacientes la complicación se controló en forma médica. Cuarenta y siete presentaron disfagia secundaria al tratamiento, 13 (19%) de ellos no recuperaron la posibilidad de deglución y requirieron sonda nasogástrica o gastrostomía en forma permanente, 53 (75%) recuperaron la deglución entre uno y tres meses.

La supervivencia a cinco años para todo el grupo es 28%.

La mediana de supervivencia es 9.5 meses, la causa más frecuente de muerte es la recurrencia locorregional que se presentó en 44%, las metástasis a distancia se presentaron en 3% de los pacientes.

Los factores de buen pronóstico con significancia estadística fueron: localización amigdalina, tumores pequeños (T1 y T2) y tratamiento con técnica de reducción de campos, las supervivencias y su significancia estadística se muestran en la tabla 2.

## Discusión

La poca sintomatología al inicio de la enfermedad y en ocasiones el retraso en el tratamiento<sup>6</sup> hace que los pacientes con CAO se presenten en etapas avanzadas, 81% en la presente serie, lo que disminuye las posibilidades de curación.

Desafortunadamente el pronóstico de los pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello es malo, la supervivencia difícilmente rebasa 15% a cinco años.<sup>13</sup>

En pacientes con cáncer de orofarínge el pronóstico depende de la etapa de la enfermedad y la localización,<sup>7</sup> los pacientes con tumores confinados a la región amigda-

Factor pronóstico	Supervivencia 5ª	p
TSRC*	18%	0.0012
TCR**	53%	
T1 y T2	58%	0.0025
T3 y T4	21%	
Localización amigdalina	43%	<0.0025
Otras localizaciones	24%	

**Tabla 2.** Factores que impactan en el pronóstico en forma significativa.

\*Técnica sin reducción de campos.

\*\* Técnica con reducción de campos.

lina tienen mejor pronóstico debido a su alta tasa de respuesta con radioterapia. En etapas I y II la supervivencia es de 61 a 83% y en etapas III y IV 60 y 21% respectivamente,<sup>11, 13, 14</sup> esto hace que el tratamiento ideal de estos pacientes sea con radioterapia, la asociación de cirugía no ha mostrado mejorar el control locorregional ni la supervivencia;<sup>15, 16</sup> sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con tumores amigdalinos en los que el pronóstico disminuye y son los que tienen extensión tumoral al pilar amigdalino anterior o posterior,<sup>17</sup> en estos pacientes la supervivencia es de 54% a cinco años.

Debido a los malos resultados obtenidos con el tratamiento estándar, diversos grupos han intentado asociación de quimiorradioterapia, con discreta mejoría en la supervivencia a cinco años (51 a 55%)<sup>18, 19</sup> y con respuesta completa locorregional de 36 a 70%.<sup>18, 20, 21</sup>

La radioterapia en multifraccionamiento o acelerada ha mostrado incremento de las complicaciones principalmente mucositis y poca diferencia en el control local y supervivencia.<sup>22-24</sup>

La quimioterapia neoadyuvante recientemente ha mostrado mejoría en los resultados de tratamiento,<sup>25</sup> en el estudio multicéntrico del GETTEC los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante con base en cisplatino y 5-FU tuvieron mejor supervivencia a cinco años que los que no recibieron quimioterapia;<sup>26</sup> sin embargo, en el metanálisis de Pignon y cols.<sup>27</sup> en el que se incluyen 63 ensayos y más de 10 mil pacientes con cáncer de cabeza y cuello, aunque existe mejoría en la supervivencia de los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante (4% más a cinco años) ésta es tan leve que no se puede considerar a la quimioterapia neoadyuvante como el tratamiento estándar y se recomienda valorar su resultado en ensayos clínicos con evaluación de calidad de vida y costo-beneficio.

En el presente estudio los resultados obtenidos con radioterapia convencional en cáncer avanzado de orofarínge son malos para el grupo de pacientes con tumores fuera de la región amigdalina; los factores que mejoran la supervivencia son la localización amigdalina, etapas tem-

pranas y reducción de campos durante el tratamiento de radioterapia, los pacientes con tumores que se extienden fuera de la orofaringe o con localización extra-amigdalina deben ser considerados para protocolos de tratamiento con asociación de quimiorradioterapia.

Con base en los resultados de la presente serie se concluye que la localización extra-amigdalina (velo palatino, base de lengua y pared orofaríngea) tiene peor pronóstico y deben ser tratados en forma multimodal y no sólo con RT la cual está indicada como tratamiento único en carcinoma epidermoide amigdalino.

#### Referencias

1. Registro histopatológico de neoplasias en México. Población derechohabiente del IMSS 1993-1996. Rodríguez-Cuevas SA, Labastida S, Tapia R, Kuri P y Macías CG. 1ª ed. México, D.F. Ciencia y Cultura Latinoamericana; 1999. p.73.
2. Pradier R y Califano N. Cancer of the oropharynx. Proceedings of the International meeting of the Society of Head and Neck Surgeons; 1996. Toronto, Can. (abstr).
3. Gluckman JL and Thompson R. Cancer of the Oropharynx. In: Myers EN and Suen JY, editores. Cancer of the head and neck. 2ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone; 1989. p. 465-494.
4. Marandas P, Wibault P. Cancers de l'oropharynx. Diplome de Carcinologie Cervico-Faciale. IGR. 1993-1994:1-29.
5. Wasnik KS, Ughade SN, Zodpey SP, Ingole DL. Tobacco consumption and risk of oro-pharyngeal cancer: a case-control study in Central India. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1998;29:827-34.
6. Uzcudun AE, Bravo Fernandez P, Sanchez JJ y cols. Clinical features of pharyngeal cancer: a retrospective study of 258 consecutive patients. J Laryngol Otol 2001;115:112-18
7. Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: an analysis of treatment results in 289 consecutive patients. Acta Oncol 2000;39:985-94.
8. Lacosta JL, Calzada G, Infante JC, remalle-Gomara E. Cancer of the tonsillar region. Retrospective study and review of the literature. Acta Otorrinolaringol Esp 2001;52: 33-7.  
Gallegos HJF
9. Awasthy BS, Julka PK, Rath GK, Singh R. Simultaneous radiochemotherapy in the treatment of inoperable, locally advanced head and neck cancers. J Assoc Physicians India 1998;46:261-2
10. Schwager K, Hoppe F, Hagen R, Brunner FX. Outcome after resection of extensive oropharyngeal carcinomas and defect coverage by microvascular anastomosis of radiales flap. Laryngorhinootologie 199;78:259-62.
11. Jackson SM, hay JH, Flores AD, Weir L, Wong FL, Schwindt C; Baerg B Cancer of the tonsil: the results of ipsilateral radiation treatment. *Radiother Oncol* 1999;51:123-8.
12. American Joint Committee on Cancer et Union Internationale Contre

le Cancer: Manual for staging cancer, 3ª ed. 2ª rev. p.3. 1992.

13. Million RR, Cassisi NJ y Mancuso AA. Oropharynx. In: Million RR y Cassisi NJ. Editores. Management of Head and Neck Cancer. 2ª ed. Philadelphia. J.B. Lippincott Co; 1984. p 401-429.
14. Kraus DH. Reconstruction of oropharyngeal defects. Proceedings of the International Meeting of the Society of Head and Neck Surgeons. Toronto, Can. 1996. (abstr).
15. Institut Gustave Roussy. Protocole de traitement des cancers des voies aero-digestives superiores: Carcinomes de la loge amygdalienne. 1991.
16. Moose BD, Kelly MD, Levine PA y cols. Definitive radiotherapy for T1 and T2 squamous cell carcinoma of the tonsil. *Head and Neck* 1995;17:334-338.
17. Tiwari R. Surgical treatment of carcinoma of the tonsillar fossa, pharyngeal walls and soft palate. Proceedings of the International meeting of the Society of Head and Neck Surgeons. Toronto, Can. 1996(abstr).  
Gallegos HJF
18. Mantz CA, Vokes EE, Stenson K, Kies MS, Mittal B, Witt ME, List MA, Weichselbaum RR, Haraf DJ. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced oropharyngeal cancer. *Cancer J* 2001;7:140-8.
19. Kokubo M, Nagata Y, Nishimura Y, Kimura H, Shoji K, asato R, Sasai K, Hiraoka M. Concurrent chemoradiotherapy for oropharyngeal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2001;24:71-6.
20. Clayman GL, Johnson CJ 2ª ed, Morrison W, Ginsberg L, Lippman SM. The role of neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer with advanced nodal disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:135-9.
21. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Bertrand P. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2081-6.
22. Poulsen MG, Denham JW, Peters LJ, Lamb DS, Spry NA, Hindley A, Krawitz H, Hamilton C, Keller J, Tripcony L, Walker Q. A randomized trial of accelerated and conventional radiotherapy for stage III and IV squamous carcinoma of the head and neck: A Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. *Radiother Oncol* 2001;60:113-22.
23. Bentsen SM, Saunders MI, Dishe S, Bond SJ. Radiotherapy-related early morbidity in head and neck cancer: quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial. *Radiother Oncol* 2001;60:123-35.
24. Magne N, Marcy PY, Chamorey F, Guardiola E, Pivot X, Schneider M, Demand F, Bensadoun RJ. Concomitant twice-a-day radiotherapy and chemotherapy in  
Gallegos HJF  
unresectable head and neck cancer patients: A long-term quality of life analysis. *Head and Neck* 2001;23:678-82.
25. Calais G, Alfonsi M, Bardet E y cols Stage III and IV cancers of the oropharynx: results of randomized study of Gortec comparing radiotherapy alone with concomitant chemotherapy. *Bull Cancer* 2000;87 Spec:48-53.
26. Dommene C, Hill C, Lefebvre JL, De Raucourt D et cols. Randomized trial of neoadjuvant in oropharyngeal carcinoma. French Group d'Etude des tumeurs de la tete et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer* 2000;83:1594-8.
27. Pignon JP, Bourhis J, Dommene C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000;355:949-55

# Análisis de los aspectos clínicos y terapéuticos del carcinoma epidermoide de la vulva

Carlos M. López Graniel,\* Juan Ocampo Adame,\* Martha L. Rodríguez García,\* Gilberto Solorza Luna,\* Aarón González Enciso,\* David Muñoz González\* y Gregorio Chanona Vilchis\*\*

\*Departamento de Gineco-Oncología. \*\*Departamento de Anatomía Patológica

## Introducción

El carcinoma de la vulva representa aproximadamente el 4% de todas las neoplasias malignas ginecológicas y menos del 1% de todos los cánceres en la mujer.<sup>1,2</sup> En México no se cuenta con un informe específico del número de casos correspondiente a este tumor; sin embargo, con base en el informe del Registro Histopatológico de Neoplasias, los datos aproximados revelan que ocupa el cuarto lugar dentro de los tumores ginecológicos, y en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) el 2.5 por ciento.<sup>1-3</sup>

En la literatura anglosajona se describe que la incidencia no ha cambiado en los últimos 20 años, pero la del carcinoma epitelial in situ se ha duplicado de 1.1 a 2.1/100 mil mujeres por año. En Estados Unidos en promedio se presenta de 1.2/1000 000 mujeres por año, con una edad media de 67.8 años.<sup>4</sup>

En la etiología se describen dos grupos de mujeres de riesgo: pacientes entre los 35 a 45 años de edad relacionadas al virus del papiloma humano (VPH), con lesiones multifocales, pobremente diferenciados, no queratinizantes y factores de riesgo similares a los descritos para el cáncer de cuello uterino; y un segundo grupo de mujeres con edad entre los 55 a 85 años, usualmente unifocales y no asociados al VPH, tumores bien diferenciados, queratinizantes y con conducta biológica más indolente.<sup>3,4</sup>

El propósito del presente trabajo es analizar los aspectos demográficos, factores pronósticos y abordaje terapéutico de las pacientes con cáncer de la vulva atendidas en un solo centro oncológico de referencia.

## Material y métodos

Entre enero de 1986 a diciembre del 2000, ciento diez pacientes fueron identificadas con diagnóstico histológico corroborado de cáncer epidermoide de vulva. Se evaluaron 98 mujeres con esta estirpe, tratadas íntegramente en

el INCan, con un periodo mínimo de seguimiento de seis meses.

Se excluyeron otras histologías, pacientes parcialmente tratadas fuera de la institución, con presencia de segundos primarios o que no hubiesen completado su tratamiento. La estadificación se realizó clínicamente de acuerdo a la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y con apoyo de los estudios de extensión.

Se evaluaron parámetros clínicos (localización del tumor, tiempo de evolución, signos y síntomas, tamaño del tumor, enfermedad ganglionar), histológicos (estirpe, grado, márgenes de resección, metástasis, grado, que se estableció en bien, moderado y pobremente diferenciado, sobre la base del número de mitosis por 10 campos de alto poder, pleomorfismo nuclear, necrosis, celularidad, hemorragia, y cantidad de matriz tumoral), factores pronósticos, abordaje diagnóstico, estrategias de tratamiento, morbimortalidad perioperatoria, periodo libre de enfermedad y supervivencia.

*Análisis estadístico:* se aplicaron medidas de tendencia central, frecuencias, con el paquete estadístico SAS 6.04. Se construyeron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

## Resultados

### Datos demográficos

Se seleccionaron 98 /110 casos (89%), con estirpe epidermoide evaluables, habiéndose excluido nueve pacientes con melanoma y tres con sarcoma. La edad media de presentación fue de 71 años (r = 50-92). El tumor palpable fue el hallazgo principal en el 58% de las pacientes, con dimensiones entre 1.5 a 15 cm (X = 5.3 cm), ubicados fundamentalmente en labios mayores (81.3%), en labios menores (41%) y horquilla vaginal (34.8%), dado que el tumor con frecuencia mostraba afectación de las regiones adyacentes.

Otros datos clínicos fueron el prurito vulvar en 39.5%, ulceración 34.8% y hemorragia espontánea en el 25.5%. La mayoría presentaba más de un signo o síntoma (76%). El periodo entre la aparición de los síntomas y el diagnós-

### Correspondencia del autor

Dr. Carlos M. López-Graniel  
Cirujano oncólogo, adscrito al departamento de Gineco-Oncología.  
Subdirector de Cirugía. Av. San Fernando 22, Tlalpan.  
México, DF, CP14080



tico osciló entre uno a 300 meses ( $X = 40$  meses). En su mayoría eran pacientes con padecimientos sistémicos subyacentes, diabetes mellitus en 17% e hipertensión arterial en 23% de los casos.

Clínicamente, con base en los estudios de extensión, la distribución por estadios de las 98 mujeres se distribuyó de la siguiente manera: en la etapa III, 35 mujeres (35.7%), IVa en 30 (30.6%), cuatro pacientes en IVb e Ib (4.0%) respectivamente y etapa II en 25 (25.5%). Al examen físico, 46 pacientes (46.9%) presentaban ganglios clínicamente positivos y los casos restantes eran negativos.

### Modalidades terapéuticas

La resección quirúrgica fue la alternativa utilizada con mayor frecuencia, 81 pacientes, correspondieron a las siguientes etapas clínicas: IB:4, II:25, III:35 y en IVA:17. Mediante excisión radical amplia en cinco casos (4 y 1 en etapas IB y II), hemivulvectomía en 24 pacientes (etapa II), vulvectomía radical en 49 (35 y 14 pacientes en etapas III y IVa) y finalmente tres a exenteración pélvica en estadio IVa.

De estas pacientes, 16 recibieron radioterapia de manera adyuvante, seis por márgenes positivos y los restantes cercanos. Diez pacientes sólo recibieron manejo con radioterapia y siete más una combinación de quimiorradioterapia concomitante, todas en estadio IV.

Los márgenes quirúrgicos de resección resultaron positivos en 6/81 (7.4%), de las pacientes que exclusivamente se les sometió a tratamiento quirúrgico como modalidad inicial del tumor primario. En todos los casos hubo manejo adyuvante. En 10/81 (12.3%) también requirieron de radioterapia adyuvante por presentar márgenes cercanos (<10 mm). Ninguna de las mujeres con manejo combinado (quimioterapia y radioterapia concomitante inicial) y que además se sometieron a cirugía del tejido residual se les identificaron márgenes positivos.

Setenta y tres pacientes fueron sometidas a algún tipo de disección ganglionar: inguinofemoral radical unilateral en 30 casos, inguinopélvica en siete, inguinobilateral en cinco, femoral superficial en cinco; muestreo ganglionar en 13 casos y combinadas de disección inguinal radical unilateral y superficial contralateral en 13.

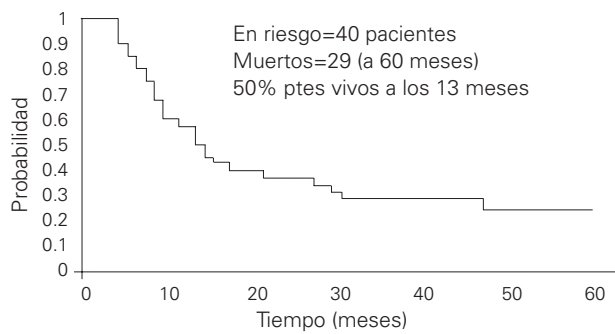
### Hallazgos histológicos

La biopsia con pinza de "punch" permitió establecer el diagnóstico histopatológico de carcinoma epidermoide en todos los casos.

De la correlación de la impresión clínica versus histológica de la enfermedad ganglionar inguinal se obtuvo una sensibilidad para la enfermedad ganglionar positiva corroborada histológicamente del 88% ( $p=0.04$ ), y la impresión de ganglios clínicos negativos correlacionados

### Cáncer de vulva

#### Supervivencia global



como histológicamente negativos en el 57%. ( $p<0.02$ ).

La profundidad de la lesión resultó ser menor a 5 mm en 15 pacientes (15.3%), entre 6 y 10 mm en 17 (17.3%), no valorable en 16 (16.3%), y mayor a 11 mm en 50 pacientes (51%). El 15% de las lesiones se les identificó la presencia del virus del papiloma humano en el espécimen quirúrgico.

### Dosis de radioterapia

En total 31/98 pacientes (31.6%) recibieron radioterapia en alguna modalidad. Al sitio del tumor primario la mediana de dosis recibida fue de 50 cGy, ( $r=4040-8000$ ). En ingle la mediana fue de 3120 rads ( $r=3\ 000-5\ 040$ ), habiéndose presentado como principal complicación epidermolisis de los colgajos en la zona de la disección ganglionar inguinal y mucositis en el sitio del tumor primario. En 11/81 (13.5%) de pacientes operadas y que recibieron radioterapia adyuvante sufrieron dehiscencia del colgajo en el sitio de resección del tumor primario.

### Morbimortalidad

En forma global el 100% de las mujeres que recibieron radioterapia en alguna de sus modalidades sufrió algún grado de mucositis. De las pacientes que al inicio se les operó el tumor primario se observó radioepitelitis de los colgajos en el 38% de los casos, ameritando el 40% a ser sometidas a debridación. A nivel inguinal, el 10% sufrió necrosis de alguno de los colgajos de la disección ganglionar. De las pacientes que se les realizó disección inguinal en 15/77 (19.4%), tuvieron algún grado de linfedema del miembro ipsilateral, y 11/77 (14.2%) únicamente dehiscencia del colgajo.

### Supervivencia

En la figura 1 se muestra la curva de la supervivencia global, identificándose que al año de evolución se encontraban vivas el 50% y a los cinco años sólo el 30%. Por etapas clínicas, las 29 mujeres en estadios I y II (100%), tra-

tadas con cirugía sola con o sin radioterapia adyuvante están vivas a cinco años. El 30% de las tratadas con radioterapia sola están vivas a los dos años; todas tenían tumores en etapa IVa.

La mediana de supervivencia de las tratadas con modalidad combinada de quimiorradioterapia sólo 2/7 mujeres están vivas a cinco años, y correspondían a estadio IV. Fallecieron inmediatamente después de la cirugía 3/81 mujeres (3.7 %), que correspondían a estadios IVa.

### Comentario

La mayoría de las pacientes correspondieron al grupo etéreo por arriba de los 55 años de edad, con lesiones unifocales como se describe en la literatura.<sup>3,6,8</sup> A diferencia a lo informado en nuestras pacientes se les establece el diagnóstico en etapas avanzadas en más del 50% de los casos, y con lesiones mayores a los 5.3 cm de diámetro mayor, con afección de más de un subsitio anatómico, con una evolución del cuadro clínico de cuando menos 12 meses.

Los factores pronósticos más importantes identificados en esta serie fueron la profundidad de invasión, tamaño tumoral y presencia de enfermedad ganglionar. El 51% poseían una profundidad de invasión superior a los 10 mm, correlacionados directamente con un 40% de enfermedad ganglionar positiva, y mediana de supervivencia global del 35% a dos años. Estas pacientes recibieron modalidad combinada de tratamiento a base de cirugía radical inicial seguida de radioterapia adyuvante.

Homsley y col,<sup>5</sup> informaron una supervivencia a cinco años en 91% de pacientes con ganglios negativos, 75% con 1-2 ganglios positivos, y 36, 24 y 0% en pacientes con tres, cuatro cinco o más ganglios afectados, respectivamente. Con enfermedad ganglionar bilateral la supervivencia fue de 25% y 71% con unilaterales.

La vulvectomía radical fue el método más empleado durante los primeros años de esta revisión en etapas iniciales, con una tendencia en años recientes hacia la excisión radical amplia. Hoy día diversos autores han demostrado que la resección local amplia de la lesión o la hemivulvectomía proporciona los mismos resultados en lesiones T1 o T2 menores de 4 cm, que la cirugía radical clásica.<sup>3,6,8</sup> La cirugía radical no ha modificado la supervivencia ni el periodo libre de enfermedad en estadios localmente avanzados.<sup>9,10</sup>

La disección inguinal ganglionar debe realizarse siempre en presencia de una profundidad de invasión superior a los 8 mm, aun con impresión clínicamente negativa ipsilateral; en todos los casos se efectuó y se identificó enfermedad metastásica en el 57%. DiSaia propuso la linfadenectomía selectiva superficial homolateral en tumores lateralizados T1 con profundidad de invasión me-

nor de 5 mm y sin afección vascular y linfática.<sup>5,8</sup>

Radioterapia sola en tumores en etapas III: los beneficios de este tratamiento son evidentes, sin embargo, dada la peculiaridad de estas pacientes en edades avanzadas y múltiples padecimientos subyacentes este tratamiento resulta mórbido y poco tolerado. Cuando se empleó radioterapia como modalidad única, el 30% siguieron vivas a los dos años de seguimiento, pero en todas se presentó cierto grado de complicaciones, como la mucositis, radioepitelitis, y, en los casos con cirugía previa, dehiscencia de colgajos e infección en la herida quirúrgica.

Boronow y col emplearon radioterapia como modalidad única preoperatoria para lesiones vulvovaginales localmente avanzadas con la intención de realizar resecciones más limitadas, obteniéndose supervivencias del 75% a cinco años.

En modalidades combinadas, en situaciones de tumores localmente avanzados, y con quimiorradioterapia concomitante seguida de cirugía de la enfermedad residual, el tratamiento combinado es una opción para pacientes con tumores localmente avanzados. De las siete pacientes sometidas a combinación de quimiorradioterapia concomitante sólo dos se encuentran vivas a cinco años.

El GOG ha evaluado el papel de esta modalidad combinada; los resultados preliminares utilizando cisplatino, 5-Fu más radioterapia, son prometedores; en 34 de 71 casos (48%) hubo respuesta clínica completa de la enfermedad, empleándose la cirugía para la enfermedad residual; de hecho, en dos pacientes (4%) se ameritó cirugía exenterativa de rescate. De cualquier manera esta combinación resulta ser útil como tratamiento paliativo en pacientes no candidatas a cirugía.<sup>8-10</sup>

La coexistencia de padecimientos subyacentes hace de estas pacientes un grupo particular de riesgo para complicaciones inherentes al tratamiento. Se observó 35% de morbilidad, que en su mayoría correspondieron a dehiscencia de los colgajos, infección de herida quirúrgica y vías urinarias; dado el sinnúmero de padecimientos subyacentes en estas pacientes (diabetes mellitus, hipertensión arterial y cardiopatía isquémica), también se registraron tres fallecimientos.

Sólo en tres pacientes fue necesario practicar cirugía exenterativa, con el advenimiento de las modalidades combinadas de quimiorradioterapia; en estas pacientes es factible someterlas a cirugía de la enfermedad residual y dejar los procedimientos radicales como medidas de rescate en caso de recurrencias.

Kavanagh y Hoffman,<sup>11,12</sup> informaron en la literatura de 184 pacientes que requirieron cirugía exenterativa por cáncer de vulva, supervivencias a cinco años del 46% y periodo libre de enfermedad de 20% y morbilidad 50%. Sólo a tres se les sometió a exenteración de primera inten-

ción, en estadios IVA, con 20% de morbilidad y supervivencia a 18, 23 y 35 meses.

### Conclusiones

El carcinoma epidermoide de la vulva constituye aún la estirpe más común en nuestro medio. Razones socioculturales constituyen el motivo principal en el retraso del diagnóstico e identificación de estas pacientes con lesiones muy avanzadas. La tendencia actual es realizar cirugía conservadora. La modalidad combinada de quimiorradioterapia es bien tolerada, seguida de resección de la enfermedad residual, lo cual constituye el método estándar de elección en el subgrupo de pacientes con tumor localmente avanzado. Sin embargo, la cirugía radical exenterativa posee su papel de rescate como modalidad inicial, pero también como medida paliativa.

### Bibliografía

1. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México, Ciudad de México, DF, Dirección General de Epidemiología, 1999.
2. Mohar A, Frías-Mendivil M. Epidemiology of cervical cancer. *Cancer Invest* 2000;18:584-590.
3. Mohar A, Frías-Mendivil M, Suchil-Bernal L, Mora-Macías T, De la Garza SJ. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Pública Mex.* 1997;39:253-258.
4. Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer. *J. Epidemiol Statist* 1998; 3:5-34.
5. Mabuchi K, Bross DS, y Kessler II. Epidemiology of Cancer of the Vulva. *Cancer* 1985;55:1843-1848.
6. Crum CP. Carcinoma of the Vulva: Epidemiology and Pathogenesis. *Obstet Gynecol* 1992;79:448-454
7. Trimble CL, Hildesheim A, Brinton LA, Shah KV, y Kurman RJ. Heterogeneous Etiology of Squamous Carcinoma of the Vulva. *Obstet Gynecol* 1996;87:59-64.
8. Jones RW, Baranyal J, y Stables S. Trends in Squamous Cell Carci-

noma of the Vulva: The influence of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol* 1997;90:448-452.

9. Bloss JD, Liao SY, Wilczynski SP, Macri C, Walker J, Peake M, y Berman ML. Clinical and Histologic Features of Vulvar Carcinomas Analyzed for Human Papillomavirus Status: Evidence that Squamous Cell Carcinoma of the Vulva has more than one etiology. *Human Pathology* 1991;22(7):711-718.

10. Hording U, Junge J, Daugaard S, Lundvall F, Poulsen H, y Bock JE. Vulvar Squamous Cell Carcinoma and Papillomaviruses: Indications for two different etiologies. *Gynecologic Oncology* 1994;52:241-246.

11. Ansink AC, Krul MR, De Weger RA, y cols.: Human Papillomavirus, Lichen Sclerosus, and Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: Detection and Prognostic Significance. *Gynecologic Oncology* 1994;52:180-184.

12. Ross MJ, y Ehrmann RL. Histologic Prognosticators in Stage I Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Obstet Gynecol* 1987;70:774-783.

13. Sturgeon SR, Brinton LA, Devesa SS, y Kurman RJ. In Situ and invasive vulvar cancer incidence trends (1973 to 1987). *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1482-1485.

14. Iversen T, y Tretli S. Intraepithelial and Invasive Squamous Cell Neoplasia of the Vulva: Trends in Incidence, Recurrence, and Survival Rate in Norway. *Obstet Gynecol* 1998;91:969-972.

15. Shimm DS, Fuller AF, Orlov EL, Dosoretz DE, y Aristizabal SA. Prognostic variables in the treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Gynecologic Oncology* 1986;24:343-358.

16. Binder SW, Huang I, Fu YS, Hacker NF, y Berek JS. Risk factors for the development of lymph node metastasis in Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Gynecologic Oncology* 1990;37:9-16.

17. Pérez CA, Grigsby PW, Galakatos A, Swanson R, Camel HM, y col. Radiation therapy in management of carcinoma of the vulva with emphasis on conservation therapy. *Cancer* 1993;71:3707-3716.

18. Sutton GP, Miser MR, Stehman FB, Look KY y Ehrlich CE. Trends in the operative management of invasive squamous carcinoma of the vulva at Indiana University, 1974 to 1988. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1472-1481.

19. Thomas G, Dembo A, Depetrillo A, Pringle J, y cols.: Changing concepts in the management of vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1991;42:9-21.

20. Zucali R, Raspagliesi F, Kenda R, Lozza L, Tana S, y Valvo F. Radiochemotherapy of vulvar cancer. *Tumori* 1998;84:250-251.

21. Sebag-Montefiore DJ, Mclean C, Arnott SJ, Blake P, y cols.: Treatment of advanced carcinoma of the vulva with chemoradiotherapy- can exenterative surgery be avoided? *Int J Gynecol Cancer* 1994;4:150-155.

22. Lupi G, Raspagliesi F, Zucali R, y cols.: Combined preoperative chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma. *Cancer* 1996;77:1472-1478.

# Antígeno prostático específico y cáncer de próstata: ¿problema resuelto?

**Dr. Raúl Rosa Acosta** Especialista de primer grado en urología, **Dr. Andrés Reyes Corcho** Especialista de primer grado en medicina interna, **Dr. Luis Gómez Pérez** Especialista de segundo grado en urología. Profesor asistente de urología, **Dra. Bárbara Depestre Rabi** Especialista de primer grado en urología, **Dra. Magalys Olivert Cruz** Especialista de primer grado en anatomía patológica. Profesor auxiliar de anatomía patológica, **Dra. Yadira Bouza Jiménez** Especialista de primer grado en Medicina General Integral Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Dr. Gustavo Aldereguía Lima"

## RESUMEN

### Antecedentes

La determinación del antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) es una prueba de reconocida utilidad para el diagnóstico del cáncer de próstata. En Cuba y en todo el mundo, esta enfermedad es la segunda causa de muerte por cáncer en el varón y cada vez con mayor frecuencia afecta a edades productivas de la vida.

### Pacientes y métodos

Diseño descriptivo correlacional y retrospectivo de 507 pacientes con determinación del PSA total y biopsia de próstata, entre octubre de 1999 y septiembre del 2002. Las mediciones principales fueron: porcentajes, sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo. Nivel de significación  $\alpha = 0.05$ .

### Resultados

El 64.9% de los pacientes tuvo un cáncer prostático. La especificidad osciló entre 64.4 y 88.2% y el valor predictivo positivo entre 47.9 y 76.6%. La sensibilidad y el valor predictivo negativo fueron superiores en el estrato de 10.1 a 50 ng/ml: 39.8 y 37.6%; para valores entre 5.1 y 10 fueron inferiores.

### Conclusiones

El antígeno prostático específico es una medición de utilidad clínica para el diagnóstico del cáncer de próstata; sin embargo, su eficacia se limita para valores entre 5 y 10 en edades de 80 y más, y a expensas de la sensibilidad y el valor predictivo negativo.

**Palabras clave:** *antígeno prostático específico (PSA por sus siglas en inglés), cáncer de próstata, biopsia, eficacia diagnóstica.*

### Abreviaturas

**PSA por sus siglas en inglés:** antígeno prostático específico.

### Correspondencia al autor

Calle Lombard N. 9 entre Vila y Cienfuegos. Cumanayagua. Cienfuegos. Cuba. e-mail: magda@jagua.cfg.sld.cu

## ABSTRACT

### Background

The determination of prostatic-specific antigen, is a test of well-known utility for the diagnosis of prostate cancer. Both in Cuba and around the world, this condition is the second death cause in male and each time with a higher frequency affects productive ages of life.

### Patient and methods

Retrospective, correlational, and descriptive design of 507 patients with overall prostatic-specific antigen determination and biopsy of prostate, between October 1999 and September 2002. The mainly measurements were: percentages, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values. Significance level  $\alpha = 0.05$ .

### Results

64.9% of patients had prostatic cancer. Specificity ranged from 64.4% to 88.2%, and positive predictive value ranged from 47.9% to 76.6%. Sensitivity and negative predictive value were higher in the strata from 10.1 to 50 ng/ml: 39.8% and 37.6%; for values between 5.1 and 10 were lower.

### Conclusions

Prostatic-specific antigen is a measure of clinic utility for the diagnosis of prostatic cancer, nevertheless, its efficiency is limited for values between 5 and 10 ng/ml, overall in ages from 80 and older, and depending on the sensitivity and negative predictive value.

**Key words:** prostatic-specific antigen (PSA), prostate cancer, biopsy, diagnostic efficiency

### Introducción

El cáncer de próstata es el tumor que con mayor frecuencia se diagnostica en Estados Unidos (165 mil casos por año); estadísticamente sobrepasa al cáncer de pulmón y de colon y se ha convertido en el más frecuente del sexo masculino, ya que representa el 21% de todos los tumores

malignos. Su frecuencia clínica es elevada, pero es mucho mayor el número de casos de cáncer prostático sin manifestaciones clínicas aparentes durante la vida del paciente. Incluso entre los diagnosticados clínicamente, la variabilidad del comportamiento biológico y potencial metastásico es muy amplia y constituye la principal fuente de confusión y controversia para la atención correcta de los enfermos. El cáncer de próstata también es una enfermedad de la vejez; raramente se presenta en varones menores de 40 años de edad; su frecuencia aumenta en forma progresiva hasta alcanzar un máximo en las edades cercanas a los 80 años.<sup>1,2,3,4</sup>

Por el hecho muy peculiar de avanzar con suma lentitud, la frecuencia clínica de este tumor es menor del 2% de todos los cánceres que ocurren en la próstata. Los estudios de necropsia demuestran un incremento creciente del 30% aproximadamente en varones de 70 a 79 años de edad y aumenta hasta el 67% en varones de 80 a 89 años de edad. La hipótesis propuesta para explicar esta elevada incidencia del cáncer oculto es que se origina en edades diferentes, y al avanzar lentamente, muchos pacientes mueren por otras enfermedades antes que el tumor tenga manifestaciones clínicas relevantes. Es posible que el cáncer clínicamente aparente sea más expresivo desde el punto de vista biológico, pues debe iniciarse en edad más temprana o crecer con mayor rapidez, para manifestarse antes que el paciente muera por otras causas. De esta forma, el padecimiento es considerado la segunda causa de muerte por enfermedad maligna en el varón.<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

En Cuba fue la segunda causa de muerte por enfermedades malignas en el varón durante el 2001. En Cienfuegos la incidencia es de 109 casos por año y la mortalidad ocupa el segundo lugar, superado sólo por el cáncer de pulmón. Se ha informado una mortalidad de 70 defunciones cada año para una tasa de 17.2 por 5 mil habitantes.

Los análisis y exploraciones que permiten el diagnóstico precoz del cáncer prostático confinado al órgano y potencialmente curable, han cambiado de forma radical luego de la introducción en la práctica urológica de las determinaciones del PSA.<sup>8,9</sup> El PSA es una glucoproteína de alto peso molecular (34 kilodalton), y su mayor concentración se encuentra en la luz de los acinis prostáticos y en sus conductos está un millón de veces más concentrado que en el suero.<sup>10,11</sup>

Su utilización lo ha convertido en el marcador tumoral más importante en la oncología urológica de hoy, siendo utilizado ampliamente para el diagnóstico, estadiamiento y seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata. El PSA es responsable en gran medida del notable aumento en la incidencia de la enfermedad localizada, junto con un declive simultáneo de la enfermedad metastásica.<sup>3</sup>

Los valores del PSA pueden modificarse en diferentes situaciones o condiciones, entre las que se encuentran la

edad, instrumentación o exploración previa de la próstata y las relaciones sexuales recientes, entre algunas de ellas.<sup>12,13</sup> El cáncer de próstata que no se manifiesta clínicamente es un problema de salud aún por resolver en Cuba y en países desarrollados, por lo que se hace imprescindible disponer de métodos certeros para realizar un diagnóstico precoz de esta patología. El importante solapamiento de los valores de PSA para el cáncer y el resto de las enfermedades de la glándula, limita su utilidad para diferenciar estas entidades. Según el consenso de varios autores, no es posible distinguir de forma fiable un cáncer prostático confinado al órgano y una hiperplasia prostática sólo con el PSA.<sup>8,9,10</sup>

Estos argumentos son los motivos de investigación, el valor del PSA total en el diagnóstico del cáncer prostático clínico, utilizando un enfoque de predicción frente a la biopsia de próstata, considerada la prueba de oro.

### Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo y correlacional en el Hospital Provincial "Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos. En el periodo de estudio comprendido entre octubre de 1998 y septiembre del 2002 se incluyeron 507 pacientes, a los cuales se les realizó la medición del PSA total y biopsia prostática a ciegas con trocar de Vil Silvermant.

La determinación del PSA total se realizó mediante la técnica de IRMA KIT <sup>125</sup>I - PSA y se consideró patológico cuando los valores superaron los 5 ng/ml. Para analizar esta variable se definieron cuatro estratos de la misma: 0-5, 5.1-10, 10.1-50, >50 ng/ml.

La biopsia prostática se interpretó como positiva o negativa de tumor maligno de esta glándula y fue considerada como la prueba de oro. Además, se analizó la variable edad, para la que se configuraron los siguientes grupos: 50-59, 60-69, 70-79, 80 y más.

El dato primario de la investigación se obtuvo de la revisión de los expedientes clínicos de los enfermos; se almacenó en base de datos configurada en EPINFO 6.04 (CDC / OMS) 2000, lo que permitió obtener la frecuencia de las variables estudiadas. Los cálculos de las mediciones de eficacia de la prueba (PSA): sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, se realizaron mediante el paquete estadístico EPIDAT 2.1 (Xunta de Galicia) de 1998. El nivel de significación estadística fue  $\alpha=0.05$ .

### Resultados

En el cuadro 1 se muestran los resultados obtenidos del estudio anatomopatológico, según el cual 64.9% de los pacientes tuvieron cáncer prostático; llamó la atención que 59.6% de éstos tenía edades comprendidas entre los 50 y



**Cuadro 1.** Hospital Clínico Quirúrgico Docente "Dr. Gustavo Aldereguía Lima." Resultados de las biopsias y distribución del cáncer prostático según grupos de edades

Edad	Cáncer prostático	%
50 -59	76	23.1
60 -69	120	36.5
70 -79	95	28.9
80 o más	38	11.5
Biopsias positivas	329	64.9
Biopsias negativas	178	35.1
Total	507	100

Fuente: encuesta

**Cuadro 2.** Hospital Clínico Quirúrgico Docente "Dr. Gustavo Aldereguía Lima." Relación entre estratos de valores del PSA y resultados de biopsias prostáticas

PSA	0-5	5.1-10	10.1-80	+80	Total
Biopsias positivas	71	58	131	69	329
%	21.6	17.6	39.8	21.0	100
Biopsia negativa	34	63	60	21	178
%	19.1	35.4	33.7	11.8	100

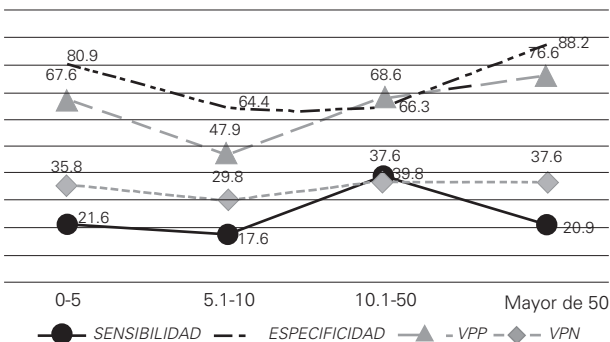
Fuente: encuesta

los 69 años; sólo 11.5% de los enfermos de cáncer fueron de 80 y más años.

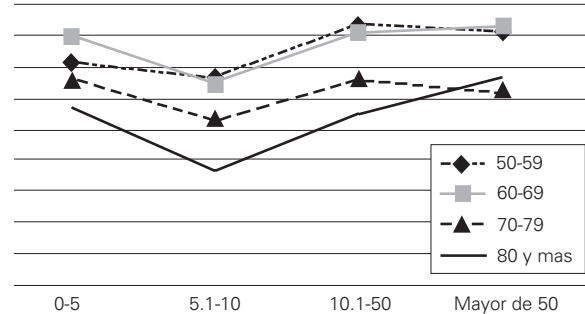
En el cuadro 2 se destaca el resultado de las biopsias. Según estratos de valores del PSA, se encontraron datos peculiares: 21.6% de los enfermos con biopsias positivas de malignidad estuvieron en el rango de PSA que se aceptaron como normal y precisamente en éste se agrupó sólo 19.1% de los enfermos en que se excluyó la neoplasia; por otra parte, 57.4% de éstos tuvo PSA patológico comprendido entre 5.1 y 50 ng/ml. Resultó distintivo que en los casos con PSA de entre 5.1 y 10 ng/ml definido como patológico, más del 50% (52.1%) se relacionó con ausencia de cáncer en la biopsia.

En la figura 1 se observa que el PSA resultó ser una prueba de sensibilidad pobre y valor predictivo negativo,

**Figura 1.** Valores de las mediciones de desenlace principal: sensibilidad, especificidad y valores predictivos, según los estratos de valores del antígeno prostático específico. Puede interpretarse la tendencia de las mediciones.



**Figura 2.** Valor predictivo positivo según estratos de valores del antígeno prostático específico y grupos de edades. Puede interpretarse la tendencia de la medición.

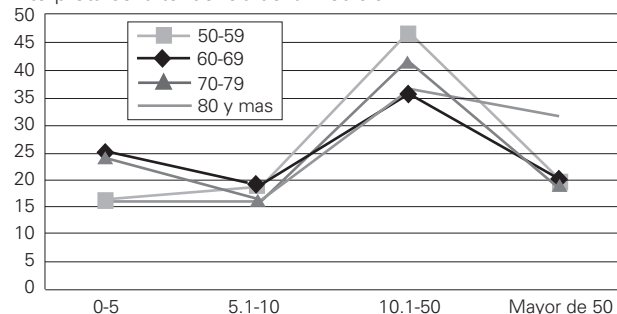


considerando que para todos los estratos de PSA ambos no sobrepasaron el 40%. Los mayores de la sensibilidad y el valor predictivo negativo se registraron cuando el PSA estuvo entre 10.1 y 50 ng/ml: 39.8 y 37.6% respectivamente. El estrato de menor utilidad diagnóstica correspondió a valores de PSA entre 5.1 y 10 ng/ml, en el cual la sensibilidad fue de 17.6% y el valor predictivo negativo de 29.8%.

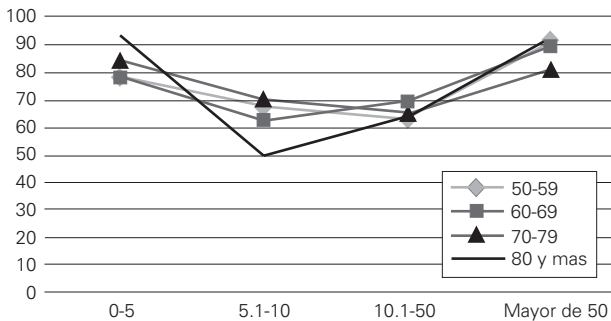
Sin embargo, el PSA total se comportó como un examen de aceptable especificidad y valor predictivo positivo. La especificidad osciló entre un valor de 64.4% en el estrato de 5.1 a 10 ng/ml y 88.2% cuando el PSA sobrepasó los 50 ng/ml. El valor predictivo positivo también, aunque inferior, registró su más bajo porcentaje en el estrato de 5.1 a 10 ng/ml: 47.9%, no obstante en la medida en que ascendió el valor del antígeno prostático esta medición llegó a alcanzar 76.6%

La variabilidad de las mediciones de eficacia del PSA total para el diagnóstico del cáncer prostático acorde a la edad y los estratos de valores del mismo se muestran en las figuras 2 a 5. Lo más significativo para todas las mediciones resultó de la disminución de las mismas cuando el PSA tuvo valores entre 5.1 y 10 ng/ml en todos los grupos de edad; distintivamente el valor predictivo negativo se redujo a cifras inferiores al 20 % cuando la edad superó los 80 años (figura 3). También se puede valorar la ten-

**Figura 3.** Valor predictivo negativo según estratos de valores del antígeno prostático específico y grupos de edades. Puede interpretarse la tendencia de la medición



**Figura 4.** Sensibilidad según estratos de valores del antígeno prostático específico y grupos de edades. Puede interpretarse la tendencia de la medición.



dencia al ascenso en las mediciones de eficacia diagnóstica a partir de valores de PSA superiores a 10.1 ng/ml en todas las edades; sin embargo, se debe comentar al ascenso hiperagudo de la sensibilidad correspondiente al rango de PSA de 10.1 a 50 ng/ml sin diferencias importantes respecto a la edad (figura 4). En la generalidad de los análisis, la edad igual o superior a los 80 años fue proporcional a valores inferiores de las mediciones de eficacia diagnóstica.

### Comentario

Como evidencian los resultados, alrededor del 65% de los casos estudiados tuvo biopsia compatible con cáncer de próstata, y de manera significativa, el porcentaje de pacientes menores de 70 años, edades francamente productivas en la esfera física e intelectual del varón; otras investigaciones coinciden en que el cáncer prostático prevalece después de los 65 años de edad; sin embargo, informan estadísticas inferiores a las nuestras respecto a la frecuencia de la enfermedad en biopsias y necropsias.<sup>1,14</sup> También varios estudios basados en necropsias destacan un incremento del 30% a partir de los 70 años, que llega al 67% en mayores de 80 años de edad.<sup>15,16</sup> Acorde a lo anterior, esta investigación indica que la situación en la población estudiada pudiera ser más temprana, respecto a las edades de detección de la enfermedad, lo cual no se cree se deba a cambios en el comportamiento del cáncer de próstata sino, más bien, al resultado de la enérgica pesquisa del mismo por parte de los facultativos.

El análisis de la eficacia del PSA para el diagnóstico del cáncer prostático ofreció múltiples matices -desde el componente descriptivo del estudio, muy representativo de las limitaciones de esta prueba para tales fines sobre todo cuando los valores del mismo oscilan entre 5.1 y 10 ng/ml, estrato al que se le atribuye la mayor discordancia diagnóstica. Sin embargo, es necesario enfocar la discusión de las mediciones de eficacia diagnóstica agrupando según el comportamiento de sus valores y su dependencia

de los porcentajes de falso positivos y negativos respectivamente, de tal manera que comentaremos la sensibilidad junto al valor predictivo negativo y la especificidad junto al valor predictivo positivo, respetando que obedecen a indicadores e interpretaciones diferentes.

Luego de consultar la literatura disponible se encontraron divergencias entre los resultados de las diferentes investigaciones. En este trabajo la sensibilidad y el valor predictivo negativo fueron puntos álgidos, dado sus pobres valores, sobre todo en el estrato de 5.1 a 10 ng/ml; esta observación debió ser proporcional al número de falso negativos de la prueba en este rango y sobre todo en los pacientes de 80 y más años de edad. La existencia de falso negativos, al menos en este trabajo, pudo depender de que no se diferenció la neoplasia intraepitelial del adenocarcinoma de próstata, sino que ambos se consideraron dentro de la categoría de enfermedad maligna prostática, siendo bien reconocido que los niveles de secreción de antígeno prostático dependen en gran medida del estadio patológico de la neoplasia y de su grado de diferenciación. La mayoría de las series coinciden en que se produce más antígeno prostático en las células cancerosas bien diferenciadas.<sup>17,18</sup> En un estudio realizado por Partin y colaboradores sobre una serie de 622 pacientes, más del 70% de esos casos tenían PSA menor de 4 ng/ml, con diagnóstico de carcinoma intraepitelial de alto grado.<sup>19</sup> Catalana sostiene que, entre 20 y 40% de los pacientes con cáncer de próstata circunscrito a la glándula tienen cifras de PSA de 4.0 ng/ml o menores.

Para Cooner la sensibilidad fue de un 75% para valores de PSA que estaba entre 4 y 10 ng/ml, y disminuyó a un 35% cuando el PSA estuvo por encima de 10 ng/ml; por otra parte, este autor señaló un valor predictivo negativo de 87.3% para valores de antígeno prostático superiores a 4 ng/ml.<sup>20</sup> El estudio de Catalana encontró un valor predictivo negativo de 88% cuando los valores del PSA fueron mayores de 4 ng/ml.<sup>21</sup>

Sin embargo, Brawer determinó que la sensibilidad del PSA total fue de un 67% cuando se encontró entre 4-10 ng/ml, disminuyendo a 41.6% para valores superiores a 10 ng/ml; también el valor predictivo negativo no alcanzó el 75% y fue de 66.7% para estrato de PSA superiores a 10 ng/ml.<sup>10</sup> Se han realizado otros estudios de sensibilidad del PSA total y el PSA libre. Lilja encontró una sensibilidad de 90% para el PSA libre al igual que para el PSA total.<sup>22</sup>

En esta serie se evidenciaron cifras de especificidad y de valor predictivo positivo superiores al resto de las mediciones de eficacia diagnóstica; como se sabe, ambas habitualmente dependientes de la tasa de falso positivos. Acorde a estos resultados, es escasa la posibilidad diagnóstica de una neoplasia de próstata sin existir ésta, cuando la cifra de PSA fue menor de 5 ng/ml o superior a

50 ng/ml, estratos en que la especificidad superó el 80%.

El estudio de Brawer antes referido, obtuvo una especificidad de 60% para estratos entre 4-10 ng/ml y de 82% cuando el PSA superó los 10 ng/ml.<sup>10</sup> En otro grupo de pacientes estudiados por este autor, la especificidad del PSA por encima de 4 ng/ml osciló entre 40 y 84%.<sup>10</sup> Cooner en su estudio informó una especificidad de 70% para un rango de valores de PSA entre 4 y 10 ng/ml y superior a 94% para valores mayores de 10 ng/ml.<sup>20</sup>

El valor predictivo positivo, de gran utilidad clínica, que predetermina la posibilidad de diagnosticar la enfermedad prostática según los resultados anormales del antígeno, aumentó en la medida en que los valores de PSA superaron lo 10 ng/ml y de manera similar a la especificidad se redujo su porcentaje en el estrato de 5 ng/ml a 10 ng/ml, coincidiendo con las series revisadas y consolidando que en este rango de valores la eficacia de la determinación se limita ostensiblemente.<sup>10,20,21</sup>

También se ha determinado que existen tejidos humanos extraprostáticos capaces de elaborar proteínas con un comportamiento inmunohistoquímico similar a la proteína relacionada con el antígeno prostático específico; las lesiones malignas o benignas de las mamas y en especial las glándulas de la uretra masculina distal al vértice de la próstata elaboran PSA, elemento importante como limitante del uso del PSA urinario para diagnóstico de las dolencias prostáticas.<sup>10</sup> Además, se ha reconocido que diversas situaciones como los procesos inflamatorios crónicos de la glándula, eyaculación, ejercicio en bicicleta, masaje prostático, cistoscopia, biopsia y ultrasonido transrectales, elevan los niveles de antígeno específico prostático de manera transitoria en 40% de los enfermos,<sup>21</sup> de tal manera que el PSA es un marcador específico de órgano, no específico de cáncer. Estas observaciones encontradas en la literatura pueden ser un argumento del porcentaje de error diagnóstico del PSA, cuando sus valores se alejan de la normalidad.

### Conclusiones

El cáncer de próstata es una enfermedad frecuente entre las dolencias de esta glándula y se distribuye con una mayor proporción en varones menores de 70 años de edad. La determinación del antígeno prostático específico constituye una medición de utilidad clínica para el diagnóstico de la enfermedad maligna de la próstata; sin embargo, su eficacia como prueba se limita cuando los valores oscilan

entre 5 y 10 ng/ml, sobre todo en las edades de 80 y más años. Por otra parte, valores de PSA de entre 10.1 y 50 ng/ml, son marcadamente predictivos de un trastorno maligno de la glándula. El PSA total resultó ser un examen de adecuada especificidad y valor predictivo positivo, contrariamente a lo encontrado para la sensibilidad y el valor predictivo negativo, cuyos porcentajes alejan a la prueba de ser útil para este propósito. En esta serie se presentaron varias divergencias en las observaciones respecto a lo descrito en la literatura internacional; no obstante, el concurso de nuevos proyectos puede ser factible para aclarar puntos aún inconclusos

### Referencias

1. Gregoire MO, Donnell MA, Dewolf WC. Problems and opportunities for the diagnosis, and treatment of prostate cancer. En: Hamburger F, editor. Rational use of advances Medical Technology with the elderly. New York: Springer, 1994:214-35.
2. Hayes RB, Brown LM, Schoenberg JB, Greenberg RS, Silverman DT, Schwartz A6 y cols. Alcohol use and prostate cancer risk in US blacks and whites. Am J Epidemiol 1996 Apr;143 (7):692-700.
3. Resel Estévez L. Enfermedades de la próstata: adenoma y cáncer de próstata. En Rodés Teixidor J, Guardia. Masson editores. Medicina Interna. 1ª ed. Barcelona: Masson; 1997 pp. 2472-79.
4. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Total Food Consumption and body mass index in relation to prostate cancer risk: A case control study in Sweden with prospectively collected exposure data. J Urol 1996; 155 (3): 969-74.
5. Hodges Cv, Shaw PW: The relationship between benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol 1988; 12:619
6. Catalona WJ. Clinical utility of measurements of free and total prostate - specific antigen (PSA): a review. Prostate 7 1996; (suppl):64.
7. Instituto Nacional de Oncología y Radiología. Registro Nacional del cáncer en Cuba. Incidencia y Mortalidad. La Habana: INOR, 1996
8. Alblin RJ, Bronson P, SoanesWa, y cols. : Tissue -and especies-specific. Antigens of normal human prostatic tissue. J Immunol 1970;104:1329.
9. Gann PH, Hennebens CH, Stampfor MJ: Prospective evaluation of plasma prostate - specific antigen for detection of prostatic cancer. JAMA 1995; 273: 289.
10. Barry MJ, Girman CJ, O' Leary MO, y cols. Using repeated measures of symptom score, uroflowmetry and prostate specific antigen in the clinical management of prostate disease: Bening Prsotatic hyperplasia treatment outcomes study Group. J Urol 1995 153: 99.
11. Ercole CJ. Prostatic-specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. J Urol 1987; 138 : 1181
12. Stamey TA, Kobalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate in untreated patients. J Urol 1989; 141: 1070
13. Partin AV, Oerterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. J Urol 1994; 152: 1358.
14. Cooner WH, Mosley RB, Rutherford JcL. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol 1990; 143: 1146-52.
15. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. JAMA 1997; 277 : 1445-51
16. Lilja H, Bjork T, Abrahamsson U y cols. Improved separation between normals, BPH and carcinoma of the prostate by measuring free, complexed and total concentrations of PSA. J Urol 1994; 151: 400.





SECRETARIA  
DE  
EDUCACION PUBLICA

# INSTITUTO NACIONAL DEL DERECHO DE AUTOR DIRECCION DE RESERVAS DE DERECHOS

Reserva: 04 - 2003 - 090317145700 - 102

México, D.F., 3 de septiembre de 2003

Con fundamento en lo dispuesto por los artículos 173, 174, 175 y 189 de la Ley Federal del Derecho de Autor, 70 y 77 de su Reglamento, el Instituto Nacional del Derecho de Autor otorga el presente:

## CERTIFICADO DE RESERVA DE DERECHOS AL USO EXCLUSIVO

**EN EL GENERO DE:** PUBLICACIONES PERIODICAS  
**ESPECIE:** REVISTA  
**TITULAR:** SOCIEDAD MEXICANA DE ESTUDIOS ONCOLOGICOS,  
A.C. 100%  
**DOMICILIO:** GERMAN CENTRE, OFICINA 6-4-24, AV SANTA FE N0.170  
LOMAS DE SANTA FE  
ALVARO OBREGON CP: 01210  
DISTRITO FEDERAL  
**TITULO:** GACETA MEXICANA DE ONCOLOGIA, GAMO

El presente certificado tendrá una vigencia de un año, contado a partir de la fecha de expedición, y podrá ser renovado por periodos sucesivos iguales, previa comprobación fehaciente del uso de la reserva de derechos, que el interesado presente a este Instituto dentro del plazo comprendido desde un mes antes, hasta un mes posterior al día de su vencimiento. En caso de no renovarse en los términos señalados, la reserva de derechos caducará, de conformidad con lo dispuesto por los artículos 185, 186 y 191 de la Ley Federal del Derecho de Autor y 79 de su Reglamento.

**ATENTAMENTE**  
**SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCION**  
**EL DIRECTOR**

  
**LIC. ALFREDO TORAL AZUELA**

