

Expertos Invitados

BTA-TRAK URINARIO EN EL SEGUIMIENTO DEL CARCINOMA TRANSICIONAL DE VEJIGA SUPERFICIAL



Jesús Mª Fernández Gómez
Columnista Experto de SIIC

Institución:
Hospital Central de Asturias, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo,
Asturias, España

Introducción

La identificación de algunos antígenos del cáncer de vejiga ha conducido al desarrollo de métodos no invasivos de detección de tumores mediante la aplicación de técnicas de estudio de dichas sustancias en la orina (BTA, BTA- Stat, NMP-22, Inmunocyt, etc.) para mejorar la eficacia de la citología urinaria en el seguimiento de estas neoplasias. El antígeno de tumor vesical (*bladder tumor antigen* [BTA]) está compuesto por complejos proteicos de membrana basal relacionados con el factor H de la vía alternativa del complemento humano, que juega un papel inhibitorio de la lisis de las células que el organismo reconoce como extrañas.¹ Tanto el BTA original como el BTA-Stat son técnicas colorimétricas no cuantitativas, pero el BTA- TRAK es una técnica de inmunoenzimoanálisis cuantitativa, por lo que el valor de la determinación es más objetivo.

Material y métodos

Se estudiaron 700 determinaciones consecutivas de BTA-TRAK realizadas durante el seguimiento de pacientes no seleccionados en los que se había resecado un carcinoma de vejiga transicional. En todos los casos se practicaron cistoscopia, sedimento urinario y citologías cada 3-4 meses durante el 1º y 2º años y cada 6 meses posteriormente, hasta el 5º año. Además, se realizó una urografía e/v anualmente o ante la sospecha de un tumor en las vías urinarias altas (citologías positivas o hematuria sin tumor vesical). En todos ellos se practicó cistoscopia a los pocos días de la medición de BTA- TRAK, solicitándose simultáneamente con esta última la determinación de tres citologías urinarias por micción espontánea, que fueron estudiadas inmediatamente después de su emisión, así como un sedimento urinario convencional. Las citologías fueron valoradas siempre por el mismo citólogo y se consideraron positivas cuando existieron datos de displasia celular de mayor o menor grado en al menos una de las tres muestras. El hallazgo de un tumor vesical recidivante durante el seguimiento fue seguido por una RTU de la lesión.

El sedimento fue considerado positivo cuando se encontró microhematuria (> 4 hematíes/campo) y, asociado con piuria, se interpretó como infeccioso- inflamatorio.

El procedimiento de análisis del BTA TRAK consistió en distribuir la muestra de orina en micropocillos recubiertos del primer anticuerpo monoclonal, incubar durante una hora a 37 °C para, posteriormente, lavar la muestra y eliminar las fracciones que no se enlazaron. Se añadió un conjugado formado por un segundo anticuerpo monoclonal marcado por una enzima y dirigido contra el epítipo del antígeno asociado a tumores de vejiga (BTA). Se procedió, entonces, a la incubación de las muestras durante una hora, a 37 °C, y nuevo lavado de la muestra, para posteriormente añadir el sustrato e incubarlo a 37 °C durante 30 minutos. En este momento, se desarrolla un color cuya intensidad es

directamente proporcional a la cantidad de antígeno asociado al tumor existente en la muestra de orina. Se detiene la reacción con una solución stop de EDTA y se mide la absorbancia a 405 nm, lo cual determina la magnitud de la reacción enzimática. Dicha absorbancia es proporcional a la concentración de antígeno en la muestra en una concentración de 0-100 U/ml.

La precisión intraensayo para concentraciones de 9.3 y 36.1 U/ml fue del 3% y 7%, respectivamente, mientras que la precisión interensayo, para las mismas concentraciones fue del 4% (ambas). Se consideró un valor umbral de BTA- TRAK de 14 U/ml. Formando parte del seguimiento de los pacientes con carcinoma transicional superficial de vejiga se pautaron instilaciones vesicales con MMC o BCG, en pacientes con factores de riesgo de recidiva o progresión del tumor vesical reseado (tumores de 3 cm de diámetro o mayores, tumores múltiples o recidivantes, presencia de Tis, grado III, ...), señalándose el día de la última instilación como referencia para valorar su efecto en el BTA, citologías y sedimento.

Resultados

De las 700 determinaciones, 95 casos (13.6%) correspondieron a un carcinoma urotelial descubierto durante el seguimiento, bien de vejiga (93), bien del tracto urinario superior (2). De los 93 tumores vesicales, hubo 39 tumores Ta (37 TaG1 y 2 TaG2); 29 tumores T1 (4 T1G1, 20 T1G2 y 5 T1G3); 5 Tis y 20 tumores invasivos de la muscular (progresión durante el seguimiento a T2 -4).

De los 605 casos sin tumor urotelial, en 229 se detectó un antecedente que podía interferir con los resultados de las determinaciones urinarias:

- 142 casos en los que se habían empleado instilaciones con BCG
- 36 con MMC
- 23 pacientes presentaban infección urinaria
- 9 en quienes se había realizado una manipulación uretral reciente (sondaje, dilataciones, cistoscopia, ...)
- 19 casos con otras posibles causas (4 con litiasis urinaria; 4 habían recibido radioterapia pélvica, uno de ellos braquiterapia por cáncer de próstata; 4 sufrían una estenosis de uretra; 3 seguían tratamiento con bloqueo hormonal por cáncer de próstata; 2 seguían terapia con hemodiálisis; y en 2 casos se encontró una cistopatía crónica inespecífica)

Citologías

La sensibilidad de las citologías para detectar tumor urotelial fue del 41.1%, con una especificidad del 97.3%. Las citologías fueron negativas en un 48.4% de tumores e inflamatorias en un 9.5%. La sensibilidad fue mínima (19%) en tumores de bajo grado.

En 46 casos de los 605 en que no se encontró tumor urotelial, las citologías presentaron cambios reactivos sugestivos de inflamación asociada con diversas causas. De ellos, en la mayoría de casos eran pacientes que habían recibido tratamiento con BCG (54.1%) (sólo en 2 casos de instilaciones con MMC previas), con infecciones urinarias (16.2%) o litiasis (8.1%).

Además, se registraron citologías falsamente positivas para malignidad en pacientes con sondajes previos, litiasis y en tratamiento con BCG. No se encontraron citologías falsamente positivas en ningún caso después de 3 meses de los antecedentes citados, salvo para las instilaciones de BCG. Con estas últimas, se encontraron citologías inflamatorias tras 3 meses de la última instilación en 4 pacientes (16%) y fueron falsamente positivas en otros 4 pacientes (16%). A los 6 meses, todavía eran falsamente positivas en 3 casos (6%) e inflamatorias en otros 3 (6%).

Sólo en un 1.8% de casos sin tumor urotelial (605) las citologías fueron positivas (7) ó inflamatorias (4) sin un antecedente que pudiera justificar dichos hallazgos.

Sedimento

La sensibilidad del sedimento para detectar tumor urotelial (microhematuria con más de

4 hematíes/campo) fue del 40%, con especificidad del 96.7%. Cuando se asoció piuria, se interpretó como una infección urinaria o un proceso inflamatorio urotelial, que apareció en 10.6% de casos (74). La sensibilidad fue menor si el tumor era bajo grado y menor de 1 cm.

El sedimento resultó normal en 40 casos con tumor urotelial (42.1%), hallando piuria asociada en el 8.4% (8).

Se encontró microhematuria con o sin piuria en 53 casos sin tumor, correspondiendo a otras causas: individuos en tratamiento con BCG en 25 casos (21.1% de tratados con BCG), infección de orina en 23 casos (100%), tratamiento con MMC en 3 casos (8.4% de tratados con MMC), litiasis en 3 (15.8% de litiasis) y manipulación uretral reciente en 6 casos (66.6%). A los 3 meses el sedimento sólo se encontró alterado en 7 pacientes que habían seguido tratamiento con BCG (7% de tratados con BCG), a los 6 meses en 3 (3.4%) y fue normal en todos a partir de los 12 meses de tratamiento con BCG.

No pudo identificarse la causa de la alteración del sedimento en 21 pacientes (14%) (microhematuria y piuria sin tumor)

BTA

Tomando el valor de referencia de normalidad de BTA propuesto (< 14 U/ml), hemos encontrado sensibilidad del 62.1% y especificidad del 68.4%. Se encontraron diferencias significativas en el valor de BTA-TRAK al comparar los 95 casos con tumor (media = 295.4 U/ml) frente a los 605 casos sin tumor (media = 54.6 U/ml).

- i. En el grupo de casos sin tumor, los valores oscilaron entre 0.1 y 3 570 U/ml por la existencia de otros factores de elevación de BTA (falsos positivos). De esta manera, se encontró un solapamiento evidente en los valores de BTA entre los pacientes con tumor y aquellos
 - o tratados con BCG (0.1-3 570). De 56 pacientes en tratamiento con BCG que tenían valores superiores a 14 U/ml, en 31 (55.5%) se había instilado en los 3 últimos meses, en 7 de 3-6 meses anteriores (12.5%) y en 4 entre 6 y 12 meses antes (7%). En 14 casos (25%) persistió elevado el BTA-TRAK tras 1 año de las instilaciones, si bien los valores fueron descendiendo (14.9-314 U/ml).
 - o portadores de una infección aguda del tracto urinario (5.3-2 105 U/ml)
 - o con antecedentes de sondaje uretral reciente (21.8-2 346). En 9 pacientes se había manipulado la uretra (sondajes, dilataciones,...) entre 7 y 60 días antes, presentando en todos los casos elevación del BTA.
 - o braquiterapia por carcinoma prostático (994 U/ml), 4 meses antes en un paciente.
 - o litiasis (8.2-3 319 U/ml). En un caso el BTA estuvo muy elevado, apareciendo cálculos coraliformes bilaterales.

Dentro del grupo de pacientes sin tumor y BTA alto, los valores fueron menores en los que recibieron instilaciones con MMC (36) (0.6-274 U/ml), diálisis (2) (40-1-56.6 U/ml) y con estenosis de uretra (53-333 U/ml).

En algunos casos sin tumor no se detectaron otros factores (83) que pudieran alterar el BTA (media = 14.8), oscilando también los valores bastante (0.1-458 U/ml). Hemos observado lo que ocurría con 65 (es decir, el 78.3%) en los siguientes controles. De ellos, se comprobó que en 33 pacientes (50.8%) disminuía hasta la normalidad en los 3-9 meses siguientes, descendiendo en los demás sin llegar a normalizarse, salvo en 2 casos (3.1%) en que se ha encontrado un ascenso. Solamente se demostró en uno de ellos un tumor no diagnosticado en la cistoscopia en el siguiente control (a los 3 meses).

- ii. En el grupo de pacientes con tumor (95), 2 casos lo presentaron en la pelvis renal. Uno de ellos fue T1G2 (BTA: 23.2 U/ml) y otro T3G2 (143 U/ml). Entre los tumores vesicales:

- Se encontraron diferencias significativas cuando se comparó el aspecto de los tumores. Fue mayor en los de crecimiento sólido (media = 571.8 U/ml) que en los de patrón papilar (media = 161.4 U/ml), correspondiendo los primeros más frecuentemente a tumores invasivos de la muscular y/o de alto grado.
- Cuando analizamos el número de tumores, se encontraron grandes variaciones entre los grupos, al distribuir los casos entre los que tenían menos de 3 tumores (BTA: 0.4- 4 720 U/ml) y los que presentaban 3 o más neoplasias (BTA: 2.6-4 350 U/ml). En 34.3% de casos con menos de 3 tumores se encontró un BTA normal (BTA < 14 U/ml) y en un 50% de casos con 3 o más tumores.
- Cuando se estudió el tamaño del tumor mas grande, hallamos diferencias significativas en el BTA cuando se compararon los casos en los que el tumor mayor fue menor de 3 cm (133.3 U/ml) y cuando fue de 3 cm o mayor (678.8 U/ml). Se encontró que 52.3% de los tumores menores de 3 cm tenían BTA normal (BTA < 14 U/ml), frente a sólo 7.1% cuando alguno de ellos era de 3 cm o mayor.

En relación con el estadiaje, el valor medio mas bajo del BTA-TRAK se encontró en los tumores Ta. Sin embargo, existieron grandes variaciones y un solapamiento importante en los tumores T1, Tis y los invasivos del detrusor, siendo el valor medio mas alto el de estos últimos, si bien el número de tumores T1G3 (5) y Tis (5) fue escaso (tabla I).

TABLA 1. Valor medio de BTA-TRAK según los estadios tumorales, señalando los casos en los que BTA-TRAK fue anormal (>14 ng/ml) para cada estadio.

Estadio	n	Media U/ml	Rango U/ml	BTA>14 U/ml n (%)
Ta (G1-2)	39	158	0.4 - 87.1	15 (38.5%)
T1 (G1-2)	24	411.2	3.1 - 3 219	15 (62.5%)
T1G3	5	414.24	28.1 - 1665	5 (100%)
Tis	5	115	12 - 498	4 (80%)
Invasivos	20	738.7	3.7 - 4 720	18 (90%)

En ninguno de los tumores de T1G3 (5) se encontró BTA normal (BTA < 14 U/ml), pero lo fue en 1 Tis, en 2 tumores invasivos de la muscular, en 9 tumores T1 y en 24 tumores Ta. Teniendo en cuenta los grados de los tumores exofíticos superficiales (descartando Tis e invasivos de la muscular), se evidenció que en un 61% de los tumores grado I el BTA fue normal, en 36.4% de los G2 y en ninguno de los G3 (tabla II)

TABLA 2. Número de casos y porcentaje de pacientes con valor de BTA-TRAK anormal (>14 ng/ml) según el grado tumoral.

Grados (tumores superficiales exofíticos)	n	BTA >14 U/ml n (%)
G1	41	16 (39)
G2	22	14 (63.6)
G3/Tis	10	8 (90)

Se llevó a cabo el análisis de regresión logística Wald, incluyendo BTA-TRAK, sedimento y citología urinaria, para conocer las variables independientes útiles para la detección de tumor durante el durante el seguimiento de carcinoma vesical superficial en nuestra serie. El modelo seleccionó como variables independientes la citología con odds ratio (OR) = 18.5 (8.9-38.5), y el sedimento, con OR = 11.8 (5.9-23.5), quedando fuera de la ecuación el BTA- TRAK

Discusión

Los criterios de un marcador tumoral ideal incluyen una sensibilidad y especificidad perfectas, la predicción de la historia natural ó la evolución después del tratamiento, la detección de las recurrencias y la facilidad técnica.² La baja sensibilidad de la citología, fundamentalmente en los grados histológicos bajos del tumor, no permite su empleo como marcador, a pesar de que su especificidad es alta (90-95%).³ En una reciente revisión se ha estimado que la media de sensibilidad de la citología urinaria en los estudios mas representativos se sitúa en un 21% para los grados I, un 53% para los grados II y un 78% para los grados III,⁴ datos que se asemejan a los encontrados en nuestro estudio (19%, 50% y 72.2%, respectivamente), siendo la sensibilidad global de la citología en nuestra experiencia del 41.1%, con una especificidad del 97,3%. Diversos eventos que afectan a la vía urinaria (litiasis, sondajes, instilaciones vesicales) producen una alteración en la citología urinaria, que resulta falsamente positiva, obligando a un seguimiento estrecho de estos pacientes.⁵ Entre estos factores destacan en nuestra experiencia las instilaciones vesicales con BCG, puesto que hemos encontrado dichos cambios hasta después de 6 meses de la finalización de las mismas.

Los valores de sensibilidad y especificidad del sedimento urinario, cuando hemos estudiado la presencia de microhematuria aislada (> 4 hematies/campo), han sido muy similares a los de las citologías, en nuestra experiencia. Aunque en tumores de bajo grado y escaso tamaño la sensibilidad es baja, el valor predictivo del sedimento urinario en el seguimiento del tumor vesical superficial es superior al que tiene esta prueba en la realización de un rastreo masivo.⁶ Por ello, se recomienda asociar el sedimento a la citología y la historia clínica en el seguimiento del tumor superficial.^{6,7} El seguimiento tradicional del carcinoma vesical superficial se apoya, por tanto, en la realización periódica de una historia clínica, citologías, sedimento urinario y, por supuesto, en la cistoscopia, que permite diagnosticar los tumores pequeños de bajo grado no detectados con las pruebas anteriores. La adición de una ecografía vesical transabdominal logra reducir el número de cistoscopias^{6,8} en algunos pacientes, sin embargo, no detecta el Tis ni tumores menores de 5 mm, y dificulta el diagnóstico de los que se encuentran en la cúpula, pared anterior, cuello y uretra prostática,⁹ sobre todo si existe una trabeculación vesical importante.

En los últimos años se han buscado marcadores urinarios que mejoren el seguimiento de los pacientes con carcinoma vesical superficial. Se intenta, por un lado, mejorar la fiabilidad de las citologías urinarias, introduciendo técnicas de estudio con inmunofluorescencia (Inmunocyt) o hibridación in situ (FISH),⁴ que están pendientes de evaluación. Por otro lado, se están investigando biomarcadores a partir del análisis de proteínas tumorales, entre los que destacan el BTA (bladder tumor antigen), test de proteína de matriz nuclear urinaria (NMP-22), prueba de la telomerasa, test de productos de degradación del fibrinógeno (PDF), DD23 y el test del ácido hialurónico-hialuronidasa.¹⁰ El test de BTA original medía un complejo de membrana basal degradado que se encontró en pacientes con cáncer de vejiga, y que no fue bien definido inicialmente. Se practicaba un test de aglutinación en látex empleando IgG humana, que requería una experiencia mínima y podía realizarse inmediatamente después de la emisión de orina, por lo que alcanzó popularidad rápidamente. La sensibilidad fue significativamente mejor que la de la citología, salvo para el Tis, con una especificidad similar.¹¹⁻¹³ El test de BTA-Stat ha intentado optimizar el BTA original, mediante un procedimiento de inmunocromatografía en un solo paso, que se lee a los 5 minutos de la emisión de orina, apareciendo una línea visible en la zona del test cuando el BTA se encuentra en la orina. Su sensibilidad es superior a la de la citología urinaria, con un valor global del 58%, si bien disminuye de forma importante en los grados tumorales bajos (35%), lo cual dificulta que pueda sustituir a la cistoscopia. La especificidad es alta, pero se demostró que disminuía en pacientes con hiperplasia benigna de próstata (88%), litiasis (50%), condiciones inflamatorias (76%) y manipulaciones del tracto urinario inferior (33%).¹⁰ El BTA-TRAK (TRAK; Bard Diagnostic Sciences) es un inmunoensayo que proporciona un valor cuantitativo del BTA urinario mediante un formato sandwich que emplea 2 anticuerpos monoclonales diferentes. Diversos estudios con curvas ROC en pacientes sanos y con tumor vesical ha permitido conocer un valor de corte en 14 U/ml, considerándose normal un rango de BTA-TRAK urinario de 0 - 14 U/ml.^{14,15} Con este valor de corte, se ha demostrado una sensibilidad más alta que con BTA- Stat para los grados bajos de carcinoma vesical superficial.¹⁵ Se trata de una

prueba reproducible y barata, en nuestra experiencia, que puede realizarse fácilmente, pues no precisa una preparación de la orina previa a su procesado ni una metodología compleja. Dada nuestra experiencia previa con esta prueba,¹⁶ decidimos incluirlo en el protocolo de seguimiento de nuestros pacientes con carcinoma superficial de vejiga para analizar su fiabilidad en una serie propia.

Se ha encontrado una sensibilidad del 62%, menor a la encontrada en nuestro estudio preliminar (72.7%) y a la de otros estudios publicados hasta el momento, que se sitúa en unos valores del 68 al 77.5%.¹⁴⁻¹⁷ Existieron diferencias significativas en el valor medio de BTA-TRAK urinario entre los pacientes con tumor y los que no lo tenían. Igualmente, se encontraron diferencias en la media de BTA-TRAK entre los pacientes con tumores sólidos, en los que fue mayor, y aquellos con un patrón papilar.

También fue significativamente mayor cuando había tumores mayores de 3 cm frente a aquellos en los que el tamaño era menor, así como fue mayor cuando aparecieron 3 ó mas tumores frente a los que tenían menos de 3 tumores. El valor medio de BTA-TRAK aumentó con el estadio tumoral significativamente, así como con el grado. Sin embargo, no hemos podido obtener unas conclusiones definitivas, debido a la importante variación y al solapamiento que hubo en todos los grupos entre valores normales y patológicos. Así, en un 50% de casos con 3 ó mas tumores se encontró un valor de BTA-TRAK normal, en el 65% de tumores Ta, en el 37% de tumores T1 e incluso en el 10% de tumores invasivos de la capa muscular de la vejiga.

La sensibilidad del BTA fue del 90% en los tumores de alto riesgo (T1G3-Tis) y en los invasivos de la muscular, pero para los grados I fue del 39%, inferior a la publicada en otros estudios (54-62%),^{14,15,17} lo cual puede explicar la menor sensibilidad global del test encontrada en nuestra serie, en la que predominaron los tumores de bajo grado. No obstante, los datos de sensibilidad fueron mejores que los que obtuvimos para las citologías urinarias para cada grado tumoral, salvo para el Tis. El BTA-TRAK permitió detectar 2 tumores del tracto urinario superior, en los que las citologías fueron negativas, si bien presentaron microhematuria.

La especificidad global encontrada en nuestra serie fue del 68.4%. En pacientes sin patología urinaria se ha publicado una especificidad del 97%, pero desciende cuando se asocian alteraciones benignas del tracto urinario (litiasis, infecciones urinarias, HPB,) hasta 50.5-62.5%, según las series.^{14,15,17} En nuestra experiencia un factor que produjo un aumento del BTA-TRAK frecuentemente y con valores altos, ocasionalmente, fueron las instilaciones con BCG, encontrando incrementos del test hasta 1 año después de la finalización de los lavados. Las instilaciones con mitomicina C produjeron incrementos menos importantes y menos duraderos, sin embargo, las infecciones agudas, manipulaciones uretrales, litiasis urinaria e incluso la braquiterapia prostático por carcinoma de a glándula, elevaron mucho el BTA- TRAK.

Recientemente, se ha publicado que el BTA-TRAK podría emplearse en la monitorización precoz de las recidivas del carcinoma superficial.¹⁸ Sin embargo, hemos observado que mas de la mitad de las elevaciones del BTA-TRAK encontradas, sin causa tumoral ni benigna aparente se normalizaban en los meses siguientes. No encontramos que tales elevaciones supusieran un diagnóstico precoz de una recidiva todavía indetectable.

Cuando realizamos un análisis de regresión logística, comprobamos cierta ventaja en el diagnóstico de tumor vesical cuando se asociaba BTA-TRAK a la citología (citología + BTA-TRAK) o al sedimento (sedimento + BTA-TRAK), pero que no fue así cuando se combinaron la citología y el sedimento (citología + sedimento + BTA-TRAK), puesto que los datos que aportó el BTA-TRAK ya estaban recogidos en la combinación de citologías y sedimento.

Conclusiones

- I. La sensibilidad global del BTA-TRAK es superior a la de la citología y a la del sedimento.
- II. La especificidad del BTA-TRAK disminuye en presencia de diversas afecciones no malignas del tracto urinario, destacando las instilaciones con BCG, infecciones urinarias, manipulación uretral, litiasis, braquiterapia prostática, etc.
- III. En nuestra experiencia, el incremento de BTA-TRAK en pacientes sin afecciones del tracto urinario y cistoscopia normal, no tiene por qué ser indicativo de una recidiva no detectada.
- IV. El BTA-TRAK en orina no aporta información adicional a la de la combinación de citología y sedimento en la detección de recidivas tumorales durante el seguimiento del carcinoma superficial de vejiga.

Síntesis general

Con este trabajo se ha demostrado que la sensibilidad y especificidad del BTA-TRAK son superiores a las de las citologías urinarias.

Por un lado, la sensibilidad no es lo suficientemente alta como para evitar realizar cistoscopias repetidas, finalidad que se busca con la investigación de nuevos marcadores urinarios de cáncer vesical superficial (afectación mucosa).

Por otro, la especificidad desciende cuando se producen agresiones al tracto urinario inferior, relativamente frecuentes durante el seguimiento y tratamiento del carcinoma superficial de vejiga. Esto ha sido realmente llamativo para el tratamiento endovesical con BCG, alcanzando valores muy altos de BTA-TRAK en la orina, que persistieron elevados durante muchos meses. No se puede olvidar tampoco factores como los sondajes, cistoscopias, litiasis, tratamientos endovesicales con quimioterapia.

La importancia de este trabajo reside, desde nuestro punto de vista en varios hechos:

- Se ha realizado en un solo centro con una sistemática de trabajo, procesado de piezas y estudio citológico e histológico común.
- El importante número de casos en los que la determinación se ha realizado, tanto con tumores como sin ellos, bien sanos o con factores que distorsionan la determinación del BTA, como se ha explicado antes.
- La realización de las determinaciones en una serie real, no ideal. Cuando se seleccionan los pacientes para obtener grupos homogéneos puede que no se refleje la realidad del día a día del seguimiento de estos pacientes.
- La realización de un estudio multivariante con las 3 determinaciones que se han realizado en orina: citologías, sedimento y BTA-TRAK. Dado que por sí solo ninguna alcanza la sensibilidad suficiente para evitar las cistoscopias repetidas, decidimos buscar una asociación de parámetros urinarios que aportara la mejor información. Resultó ser la del sedimento urinario y citología convencional, a la que el BTA-TRAK no aportaba ninguna información.

Tampoco la de BTA-TRAK con cualquiera de los otros dos parámetros o incluso la de los 3 mejoró a la anteriormente citada.

Una reciente investigación que compara BTA-TRAK con UBC (fragmentos de citoqueratina 8) arrojó resultados similares a los de nuestro trabajo. La conclusión fue que la cistoscopia no puede ser evitada, y con la adición de citología constituye la mejor asociación en el seguimiento de tumores vesicales superficiales.¹⁹

BIBLIOGRAFIA

1. Kinders R, Jones T, Root R, Bruce C, Murchison H, Corey M, Williams L, Enfield D, Hass GM. Complement factor H or a related protein is a marker for transitional cell cancer of the bladder. *Clin Cancer Res.* 1998; 4(10):2511-20.
2. Montie JE y Meyers SE. Defining the ideal tumor marker for prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 1997; 24(2):247-52.
3. Hemstreet III GP, Bonner RB, Hurst RE y Rao JY. Cytology of bladder cancer. En *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology* de Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU y Coffey DS. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2.000. Pag. 322.
4. Halling KC, King W, Sokolova IA, Meyer RG, Burkhardt HM, Halling AC, Cheville JC, Sebo TJ, Ramakumar S, Stewart CS, Pankratz S, O'Kane DJ, Seelig SA, Lieber MM, Jenkins RB. A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol* 2000; 164(5):1768-75
5. Schwalb MD, Herr HW, Sogani PC, Russo P, Sheinfeld J, Fair WR. Positive urinary cytology following a complete response to intravesical bacillus Calmette- Guerin therapy: pattern of recurrence. *J Urol.* 1994; 152: 382-7.
6. Martínez Sarmiento M, Vera Donoso CD y Jimenez Cruz JF. Diagnóstico y protocolos de seguimiento en la recidiva del tumor superficial vesical. En *Diagnóstico y tratamiento de la recidiva en los tumores urológicos de Jimenez Cruz JF y Vera Donoso CD.* Grupo Aula Médica SA. Madrid. 1996. Pag: 75.
7. Meuleman EJ, Delaere KP. Diagnostic efficacy of the combination of urine cytology, urine analysis and history in the follow-up of bladder carcinoma. *Br J Urol* 1988; 62(2):150-3
8. Millan-Rodríguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador -Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodríguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000; 164:680-4
9. Yaman O, Baltaci S, Arikan N, Yilmaz E, Gogus O. Staging with computed tomography, transrectal ultrasonography and transurethral resection of bladder tumour: comparison with final pathological stage in invasive bladder carcinoma. *Br J Urol* 1996 Aug;78(2):197-200
10. Malkowicz SB. The application of human complement factor H-related protein (BTA TRAK) in monitoring patients with bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2000; 27(1):63-73.
11. Sarosdy MF, deVere White RW, Soloway MS, Sheinfeld J, Hudson MA, Schellhammer PF, Jarowenko MV, Adams G, Blumenstein BA. Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. *J Urol* 1995; 154:379-83.
12. The United Kingdom and Eire Bladder Tumour Antigen Study Group. The use of the bladder-tumour associated analyte test to determine the type of cystoscopy in the follow-up of patients with bladder cancer.. *Br J Urol* 1997; 79(3):362-6
13. Van der Poel HG, Van Balken MR, Schamhart DH, Peelen P, de Reijke T, Debruyne FM, Schalken JA, Witjes JA. Bladder wash cytology, quantitative cytology, and the qualitative BTA test in patients with superficial bladder cancer. *Urology* 1998; 51(1):44-50
14. Ellis WJ, Blumenstein BA, Ishak LM, Enfield DL. Clinical evaluation of the BTA TRAK assay and comparison to voided urine cytology and the Bard BTA test in patients with recurrent bladder tumors. The Multi Center Study Group. *Urology* 1997; 50(6):882-7
15. Irani J, Desgrandchamps F, Millet C, Toubert ME, Bon D, Aubert J, Le Duc A. BTA stat and BTA TRAK: A comparative evaluation of urine testing for the diagnosis of transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 1999; 35(2):89- 92.
16. Rodríguez Martínez JJ, Escaf Barmadah S, Allende MT, Raigoso P, Martín Benito JL, Pérez García FJ, Fernández Gómez JM. Cuantificación del Antígeno Tumoral vesical (BTA trak) y su correlación con grado y estadio del cáncer vesical. *Arch Esp Urol* 2000; 53(1):1-6
17. Heicappell R, Wettig IC, Schostak M, Muller M, Steiner U, Sauter T, Miller K. Quantitative detection of human complement factor H-related protein in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Eur Urol* 1999; 35(1):81-7.
18. Blumenstein BA, Ellis WJ, Ishak LM. The relationship between serial measurements of the level of a bladder tumor associated antigen and the potential for recurrence. *J Urol* 1999; 161(1):57-60
19. Babjuck M, Kostirova M, Mudra K, Pecher S, Smolova H, Pecan L, Ibrahim Z, Dvoracek J, Jarolim L, Novack J, Zima T. Qualitative and quantitative detection of urinary human complement factor H-related protein (BTA STAT and BTA TRAK) and fragments of cytokeratins 8, 18 (UBC rapid and UBC IRMA) as markers for transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 41; 1: 34-9. 2.002

GAMMAGRAFIA CON MIBI-^{99m}Tc EN EL DIAGNOSTICO DE LA INVASION GANGLIONAR AXILAR DEL CANCER DE MAMA

Columnista Experta de SIC

Dra. Francisca Mulero Anierte



Facultativo de Area Especialista en Medicina Nuclear, Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario «Virgen de la Arrixaca». Ctra. Madrid-Cartagena. El Palmar, Murcia, España

Otro trabajo publicado: «Gammagrafía con MIBI ^{99m}Tc frente a la mamografía en el diagnóstico de cáncer de mama en mamas densas, mamas intervenidas y mujeres jóvenes», *Revista Española de Medicina Nuclear* 19:344-349, 2000

Murcia, España. (**especial para SIC**)

La centellografía mamaria con MIBI-99mTc brinda información complementaria para el diagnóstico prequirúrgico de invasión de los ganglios axilares.

RESUMEN

La presencia de ganglios locoregionales afectados debe considerarse como uno de los factores pronósticos más importante en el cáncer de mama. En la actualidad el clínico está condicionado por la absoluta falta de una metodología capaz de proporcionar un juicio preoperatorio atendible sobre los ganglios axilares que, en caso de negatividad, permita evitar su extirpación quirúrgica. En nuestro estudio pretendemos evaluar la utilidad de la gammagrafía mamaria con MIBI-99mTc en el diagnóstico preoperatorio de la invasión ganglionar axilar y analizar la relación entre la captación del radiofármaco y la presencia de mayor número de ganglios afectados.

Material y método. Estudiamos 84 pacientes con cáncer de mama. A todas ellas se les realizó gammagrafía mamaria con MIBI-99mTc, calculándose mediante un análisis semicuantitativo la ratio tumor/fondo en cada proyección. Tras la cirugía se determinó la invasión ganglionar axilar.

Resultados. La sensibilidad de la gammagrafía mamaria con MIBI - 99mTc en la detección de invasión ganglionar axilar fue del 36%; la especificidad, 100%; el valor predictivo positivo, 100%; y el valor predictivo negativo, 48%. En nuestro estudio no encontramos correlación entre la captación de MIBI-99mTc en la lesión primaria y el número de ganglios axilares invadidos.

Conclusión. La gammagrafía mamaria con MIBI-99mTc puede aportar datos complementarios al diagnóstico preoperatorio de la invasión ganglionar axilar, basándonos en la elevada especificidad y valor predictivo positivo de la técnica.

Palabras clave: cáncer de mama, ganglios axilares, gammagrafía mamaria.

ABSTRACT

The presence of affected locoregional lymph nodes should be considered as one of the most important prognostic factors of breast cancer. At present, the clinician is conditioned by an absolute lack of an efficient methodology to evaluate the possible invasion of the axillary lymph nodes, which if negative, would make it possible to avoid surgical excision. In this study, we will evaluate the use of the ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy in the pre-surgical diagnosis of axillary lymph node invasion and will analyze the relationship between the ^{99m}Tc-MIBI uptake and the number of lymph nodes affected.

Material and methods. 84 patients diagnosed of breast cancer were analyzed in this study. All of them underwent a ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy, and the tumor/background ratio was

determined semiquantitatively for each image. The axillary lymph node invasion was determined following surgery.

Results. The sensitivity of the breast scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI for detection of lymph node invasion is 36% and the specificity is 100%. The positive predictive value is 100% and the negative one 48%. In the current study, we failed to detect correlation between the intensity of ^{99m}Tc -MIBI uptake in the primary tumor and the number of affected axillary lymph nodes.

Conclusión. ^{99m}Tc -MIBI breast scintigraphy can provide complementary information for the presurgical diagnosis of breast cancer axillary lymph node invasion. ^{99m}Tc -MIBI breast scintigraphy shows high specificity and a high predictive value.

Key words: Breast cancer, ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy, axillary invasion.

INTRODUCCION

La presencia de ganglios locorregionales afectados debe considerarse como uno de los factores pronósticos más importante en el cáncer de mama. Actualmente el valor del N (TNM) clínico está condicionado por la escasez de métodos capaces de proporcionar un juicio preoperatorio fiable sobre los ganglios axilares que, en caso de negatividad, permita evitar su extirpación quirúrgica. Asimismo la valoración por cirugía radiodirigida del ganglio centinela puede evitar extirpaciones ganglionares axilares (1-6). El uso de PET ha supuesto un gran avance en el estudio de la invasión ganglionar axilar del cáncer de mama, y se han descrito sensibilidades de esta técnica del orden del 70% con una especificidad del 92%. Sin embargo, el uso de PET no está al alcance de todos los servicios de medicina nuclear (7-9). La exploración física de los ganglios es un indicador inexacto de su afectación histológica; y en la mamografía, a su vez, no existen signos elementales de semiología capaces de diferenciar los ganglios metastásicos de los normales (1).

Holland y cols, 1985 (11), examinaron 264 muestras de pacientes con cáncer de mama unifocal clínicamente con un tamaño de 4 cm o menor y encontraron que (a) en sólo el 40% de los casos el cáncer estaba restringido a la masa palpable, (b) en un 19% existían focos adicionales adyacentes hasta unos 2 cm alrededor del tumor primario y (c) el 41% tenía focos más allá de 2 cm desde la masa palpable (11,12).

La teoría de que la localización del tumor primario influye en la probabilidad de afectación ganglionar axilar se sustenta en estudios que indican que los ganglios axilares están más comúnmente infiltrados cuando el tumor se localiza en la porción lateral de la mama que cuando la localización es en la porción medial (3).

Los ganglios de la región axilar conforman la zona de mayor drenaje regional de la mama. Aproximadamente el 50% de pacientes con cáncer de mama evidencia en el examen clínico alteraciones en región axilar, que pueden ser invasión tumoral o cambios inflamatorios. La probabilidad de invasión ganglionar axilar está directamente relacionada con el tamaño del tumor primario. Para tumores pequeños (menores de 0.5 cm) el riesgo de invasión ganglionar es ya alrededor de un 20% (12).

Cuando los ganglios axilares son palpables y clínicamente sugestivos de malignidad se encuentra evidencia histológica de enfermedad metastásica en el 70% de los casos. Por el contrario, cuando no existen ganglios axilares a la palpación, la afectación histológica es detectada en el 30% de casos. Estos datos indican el limitado papel de la exploración clínica en la predicción de infiltración ganglionar axilar. Otro tanto ocurre, a su vez, con la mamografía (12).

El tamaño del tumor y el grado de afectación axilar son, como ya se ha comentado, factores condicionantes del pronóstico de la enfermedad; sin embargo, son factores pronósticos independientes, probado por el hecho de que la supervivencia disminuye si aumenta el tamaño del tumor con afectación axilar constante, y la supervivencia disminuye si aumenta el número de ganglios axilares afectados con tamaño tumoral constante (13,14).

La extirpación de ganglios axilares es un aspecto muy importante en el estadiaje del cáncer de mama (15,16). Es un factor pronóstico clave, y decisiones terapéuticas están basadas en la afectación ganglionar axilar (17).

La gammagrafía mamaria con MIBI-99mTc ha mostrado, en la detección del carcinoma de mama, una alta sensibilidad (hasta un 95.8%) con un alto valor predictivo negativo (97%) (18-20). También se ha descrito su posible utilidad en la detección de afectación ganglionar axilar previa a la cirugía.

Taillefer y cols (21) han estudiado 65 pacientes consecutivas, en las que se realizó disección axilar en 41, encontrando captación del MIBI- 99mTc en territorio axilar en 16 de las 41 pacientes con linfadenectomía, con una sensibilidad de la gammagrafía para la detección de afectación axilar de un 84.2% y una especificidad del 90.9%. En este mismo estudio se obtuvo para la detección del tumor primario una sensibilidad del 91,5% y una especificidad del 94,4% (21).

Burak y cols, 1994 (22), estudian 27 mujeres con metástasis axilares y sólo encuentran captación de MIBI-99mTc en 8 de ellas. Khalkhali y cols (18) presentan en 21 pacientes con diagnóstico conocido de cáncer de mama; la sensibilidad y la especificidad en la detección de afectación axilar alcanzaron al 75% y 92.3%, respectivamente. Otro estudio que publica datos sobre la detección de afectación ganglionar axilar es el de Tolmos y cols, 1997 (23), realizado sobre 31 pacientes con carcinoma de mama; el método registró los siguientes valores: sensibilidad, 75%; especificidad, 82%; valor predictivo positivo, 88%; y valor predictivo negativo, 64%.

En nuestro estudio pretendemos evaluar la utilidad de la gammagrafía mamaria con MIBI-99mTc en el diagnóstico preoperatorio de la invasión ganglionar axilar y analizar la relación entre la captación del radiofármaco y la presencia de mayor número de ganglios afectados.

MATERIAL Y METODO

El estudio se realizó en un conjunto de 84 pacientes con patología neoplásica de mama, con edad comprendida entre los 22 y los 81 años, media de 52.10 y una desviación típica de 12.7. A todas se les realizó exploración física, mamografía (con ecografía si era necesario) y gammagrafía previas a la confirmación anatomopatológica. El estudio gammagráfico se efectuó tras la administración intravenosa en forma de bolo de 740-925 MBq (20-30 mCi) de MIBI-99mTc. La posibilidad de adherencia local del radiofármaco al sistema venoso regional tras la inyección puede dificultar la evaluación de la axila y la zona alta de la mama homolateral al brazo en el que se ha efectuado la inyección. Para minimizar los posibles artefactos por extravasación de la dosis, se inyectó el trazador en el brazo contralateral a la mama en la que se sospechaba patología. Tras la inyección se dejaron pasar por la vía unos 20 cc de suero salino para lavar y arrastrar el radiofármaco del vaso inyectado y mejorar su distribución. Se realizaron imágenes planares en una cámara gamma Elscint SP6 provista de colimador de alta resolución. Las imágenes se adquirieron a los 5 minutos y 1 hora de la inyección del trazador; las proyecciones efectuadas fueron laterales en decúbito prono, con camilla diseñada para tal fin, y anteriores en supino con los brazos tras la cabeza para valorar la axila. Las imágenes se realizaron tras 3 o 5 minutos posadministración de la dosis, con adquisiciones de 10 minutos cada una u obteniendo 1,5-2 millones de cuentas por minuto.

La interpretación de las imágenes se realizó a ciegas, desconociendo cualquier dato de la patología de la paciente. Se informan como estudios positivos para carcinoma todos aquellos que presentan un área de hipercaptación focalizada en el área mamaria, valorándose, además, hipercaptaciones en el territorio axilar.

El grado captación de MIBI-99mTc se valoró de forma visual, subclasificándolo en alto, bajo, normal o no-captación y captación equívoca.

También se evaluó la morfología de la captación, dividiéndola en focos bien delimitados y redondeados y focos mal delimitados e irregulares. De manera visual fueron valorados la intensidad de la captación (como focal o difusa) y el número de focos. Por tamaño del

foco se clasificaron en pequeños, con un área menor de 60 píxeles, medianos, entre 60-160 píxeles, y grandes, mayores de 160 píxeles.

Se cuantificaron las lesiones (áreas de hipercaptación) mediante el cálculo de la relación de captación tumor/fondo en las imágenes informatizadas de la cámara gamma, realizada de la siguiente forma:

- Dibujo de un área de interés (ROI) sobre el foco hipercaptante y cuantificación del número de cuentas en dicha área (n° cuentas lesión / superficie de ROI = T).
- Dibujo de un área de interés (ROI) sobre el fondo mamario y cuantificación del número de cuentas en dicha área (n° cuentas fondo / superficie de ROI = F).
- Expresión del resultado como la razón entre T y F.

El índice T/F se calculó en todas las proyecciones realizadas, es decir, en las laterales y anteriores precoces (5 minutos) y tardías (60 minutos), cuantificando tanto los nódulos mamaros como los ganglios axilares visualizados. Tanto los índices de captación T/F como el análisis de captación visual fueron realizados por separado por dos observadores, siguiendo las pautas de cálculo o descripción de las lesiones que se han especificado en el párrafo anterior.

Además, después de 3 meses se volvieron a evaluar de nuevo las lesiones por uno de los observadores desconociendo los datos de las primeras observaciones.

El estudio anatomopatológico de los carcinomas incluyó determinación del tamaño tumoral, existencia de invasión ganglionar axilar y número de ganglios afectados, grado histológico (Scarff-Bloom-Richardson), grado nuclear índice mitótico, atipia celular, formación tubular, expresión de receptores de estrógenos y progesterona. Todas las pacientes fueron debidamente informadas de la exploración que se les iba a realizar y todas dieron su consentimiento firmado.

RESULTADOS

De las 84 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma, en 50 hubo invasión tumoral axilar (59%). La media del número de ganglios afectados fue de 1.5, la desviación típica de 3.5 y el rango de 1 a 18; y el porcentaje de ganglios afectados con respecto al total de ganglios extirpados fue de 12.5%, la desviación típica de 28% y el rango de 0 a 100%. Queda así revelada una gran dispersión de los datos respecto de sus valores medios, por lo que los resultados referentes a correlación con la invasión ganglionar se deben relativizar.

El MIBI-99mTc obtuvo los siguientes resultados en la detección de invasión ganglionar axilar: en 18 de los 50 casos con compromiso axilar detectó la presencia de afectación ganglionar, pero no lo hizo en los restantes 32 (la invasión axilar se diagnosticó por otro medio); en los 34 casos en los que no hubo invasión axilar, fue negativo para captación en axila. Por tanto, el MIBI - 99mTc demostró en la detección de invasión axilar sensibilidad de sólo el 36%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 48% (tabla 1).

TABLA 1. **Gammagrafía mamaria en la detección de invasión ganglionar axilar.**

Resultados en 84 pacientes	
Verdaderos positivos	18
Verdaderos negativos	34
Falsos positivos	0
Falsos negativos	32
Total pacientes	84
Sensibilidad	36%
Especificidad	100%
Valor predictivo positivo	100%
Valor predictivo negativo	48%

Fue posible observar 2 imágenes de gammagrafía mamaria, con captación del radiofármaco tanto a nivel axilar como en la mama. Se ha analizado la captación tumoral del MIBI-99mTc de forma visual, sin cuantificar de forma automática por el ordenador, y hemos encontrado una correlación estadísticamente significativa entre el número de ganglios afectados y la morfología e intensidad de captación de MIBI-99mTc en la lesión primaria. Así, lesiones bien delimitadas tienen una mayor afectación axilar que las lesiones irregulares; en este sentido, las captaciones de MIBI-99mTc valoradas visualmente como intensas tienen mayor afectación ganglionar axilar que las lesiones con una captación de MIBI-99mTc débil (tabla 2).

- El número de ganglios axilares afectados y el porcentaje de ganglios invadidos respecto del total de ganglios extirpados tienen una correlación estadísticamente significativa con el tamaño de la captación de MIBI-99mTc en la lesión primaria evaluada visualmente. Es decir, las lesiones focales pequeñas con área de aproximadamente 60 píxeles o menos tienen una afectación axilar menor que las lesiones valoradas visualmente como grandes, con una área de aproximadamente 160 píxeles o más (tabla 2).
- Ya se ha comentado que no hay correlación estadísticamente significativa entre la razón de captación axilar y el número de ganglios afectados. Sin embargo, sí se demostró correlación entre la existencia de captación axilar y el número de ganglios; es decir, cuando no hay captación de MIBI-99mTc a nivel axilar, el número de ganglios es menor que cuando sí la hay. Todos los datos de correlación con afectación ganglionar axilar se encuentran representados en la tabla 2.
- No hubo correlación entre los índices de captación axilar y los diferentes parámetros anatomopatológicos (índice mitótico, grado nuclear, grado histológico, etc.)

TABLA 2. Correlación entre el número de ganglios axilares invadidos y la morfología de captación del MIBI-^{99m}Tc en la lesión primaria (los resultados están expresados como media \pm desviación típica).

	Ganglios afectados	
	N	%
Captación focal pequeña [*]	2.17 \pm 3	21 \pm 32
Captación focal media [*]	3.95 \pm 4	31 \pm 36
Captación focal grande [*]	3.96 \pm 5	32 \pm 40
Captación bien delimitada redondeada ^{**}	3.3 \pm 4	30 \pm 36
Captación mal delimitada irregular [*]	1.7 \pm 4	11 \pm 29
Captación intensa focal ^{***}	3.4 \pm 4	29 \pm 36
Captación débil difusa ^{***}	1.5 \pm 3	14 \pm 28
Existencia de captación axilar [#]	6.5 \pm 5	52 \pm 40
No existencia de captación axilar [#]	0.8 \pm 2	7.2 \pm 21

^{*} p = 0.007

^{**} p = 0.02

^{***} p = 0.03

[#] p < 0.0005

DISCUSION

La extirpación de los ganglios axilares es un aspecto importante en el estadiaje del cáncer de mama, es un factor pronóstico clave sobre el cual se van a tomar importantes decisiones terapéuticas. Además, la disección axilar en pacientes sin afectación ganglionar no ofrece beneficios terapéuticos y puede aumentar innecesariamente la morbilidad. Las complicaciones más frecuentes de la disección axilar son los seromas y las infecciones; y en el largo plazo, aunque con menor frecuencia, se pueden producir alteraciones de la movilidad del brazo, linfedema, déficit sensoriales, etc. Pese a la importancia del conocimiento de la existencia de afectación ganglionar, no hay aún técnicas capaces de diagnosticar preoperatoriamente la existencia de invasión ganglionar axilar.

En nuestro estudio, el MIBI-99mTc ofreció, en la detección de afectación ganglionar axilar, una sensibilidad del 36% y una especificidad del 100%. No hubo ningún falso positivo, es decir no se registraron casos de captación de MIBI-99mTc en el territorio axilar de pacientes con axila libre de invasión. A pesar de tener esta baja sensibilidad, el MIBI- 99mTc puede aportar preoperatoriamente un apoyo diagnóstico a la exploración clínica, en el sentido de que si existe captación de MIBI- 99mTc en la axila tendremos elevada probabilidad de que exista invasión axilar. Si comparamos los datos del examen clínico (única técnica diagnóstica incruenta atendible) con los del MIBI-99mTc encontramos que el porcentaje de falsos negativos del MIBI- 99mTc es del 16% frente al 32% de la exploración clínica (11).

La experiencia actual en el uso de la gammagrafía mamaria con MIBI - 99mTc en la detección de infiltración ganglionar axilar es escasa, con resultados muy variables por el escaso número de pacientes y muy probablemente por las carencias técnicas, ya que la localización anatómica de la axila es un obstáculo para la aproximación total de la cámara gamma.

En el diagnóstico de la afectación ganglionar axilar nuestros resultados están muy por debajo de los descriptos por otros autores. Por ejemplo, Taillefer y cols (21) obtienen sensibilidad del 84% y especificidad del 91%, frente al 36% y 100% de nuestro estudio. Tenemos que comentar al respecto que todos los autores que analizan la eficacia

diagnóstica del MIBI-99mTc en la valoración de la afectación axilar presentan series pequeñas, lo cual influye enormemente en el resultado final (15,17,21).

En nuestro estudio, la sensibilidad en la detección de invasión ganglionar axilar es baja. A ello probablemente han contribuido tanto las dificultades derivadas de la gran distancia entre la axila y el cabezal de la cámara gamma como la valoración del territorio axilar en la imagen anterior, en la que gran parte de la actividad del MIBI-99mTc se localizaba en el territorio cardíaco y de grandes vasos, hecho que puede enmascarar captaciones de baja intensidad a nivel axilar. Pensamos que la gran cantidad de falsos negativos que aparecen en nuestro estudio también pudieran estar causados por la dificultad de aproximación de la cámara gamma al territorio axilar, lo cual disminuiría el conteo en dicha zona, y por la obtención de la imagen anterior en último lugar, cuando ya han pasado en promedio unos 30 minutos de la inyección de trazador. Si se tiene en cuenta que la actividad metabólica de las células de los ganglios axilares es menor que la de las células tumorales (24), la fijación de MIBI-99mTc en dichas células es menor que en el tumor primario; esto hace que la obtención de imágenes tardías (30 minutos) y la distancia del detector a la lesión disminuyan considerablemente la eficacia diagnóstica de la gammagrafía en la detección de invasión ganglionar axilar (25). Distintos estudios muestran que la realización de SPECT aumentó la sensibilidad de la gammagrafía planar y permitió obtener valores del orden del 93% (26,27).

Estudiamos también la correlación entre el índice de captación axilar y los distintos parámetros anatomopatológicos, pero no encontramos correlación estadísticamente significativa con ninguno de ellos.

En este aspecto debemos concretar que el número de pacientes que presentaban captación axilar era muy pequeño, como quedó demostrado en el estudio de sensibilidad del MIBI-99mTc en la detección de invasión ganglionar axilar, en el que se describe, en nuestra serie, una sensibilidad del MIBI-99mTc de un 36% en la detección de la afectación ganglionar: sólo 18 pacientes presentaban captación de MIBI-99mTc en el territorio axilar frente a 50 pacientes que tenían realmente extensión tumoral ganglionar. Debido al pequeño número de pacientes en el que se estudió el índice tumor axilar pensamos que estos datos no son concluyentes y que una muestra más amplia podría determinar en qué casos se producen variaciones en la captación del MIBI-99mTc a nivel axilar. Sin embargo, cuando estudiamos la existencia o no de captación de MIBI-99mTc a nivel axilar sin tener en cuenta el índice, encontramos que existe una relación entre la existencia de captación axilar y el número de ganglios axilares invadidos, por lo que a mayor número y porcentaje de invasión axilar mayor es la probabilidad de que exista captación del MIBI-99mTc a nivel de la axila.

En estudios comparativos de sensibilidad y especificidad entre la gammagrafía con MIBI-99mTc y PET se demuestra mayor sensibilidad del PET en el diagnóstico de la invasión ganglionar axilar²⁸ Cuando separamos la captación, atendiendo a que su morfología fuera redondeada o irregular, encontramos que sólo había diferencias estadísticamente significativas en el número de ganglios afectados. Los resultados del análisis de la morfología de las lesiones indican que captaciones pequeñas (menores de 60 píxeles), irregulares y mal delimitadas con captación débil, tienen menor número de ganglios axilares invadidos que las lesiones grandes (mayores de 160 píxeles), redondeadas y bien delimitadas con captación intensa. También encontramos una relación estadísticamente significativa entre la expresión de receptores estrogénicos con una captación intensa del MIBI-99mTc valorada de forma visual.

CONCLUSION

Los resultados obtenidos con el MIBI-99mTc en la detección de invasión axilar no parecen suficientemente esperanzadores por el momento y, con la instrumentación actualmente disponible, el método no puede contribuir en gran medida al diagnóstico preoperatorio de la afectación ganglionar. De todos modos, no se debería dejar de valorar este territorio pues la especificidad y el VPP son muy elevados y pueden proporcionar al clínico, en caso de existir captación en la axila, un nuevo criterio pronóstico preoperatorio de la paciente.

Sin embargo, no corresponde otorgar valor a los casos en los que no exista captación axilar, ya que el porcentaje de falsos negativos supera el 30%.

BIBLIOGRAFIA

1. Bombardieri E, Crippa F, Maffioli L, Draisma A, Chiti A, Agresti R, et al. Nuclear medicina approaches for detection of axillary lymph node metastases. *Q J Nucl Med* 1998;42:54-65.
2. Feldman S, Krag D, McNally R, Moor B, Weaver D, Klein P. Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg* 1999;188:248-254.
3. Barnwell J, Arredondo M, Kollmorgen D, Gibbs J, Lamonica D, Carson W, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:126-130.
4. Jaderborg J, Harrison P, Kiser J, Maynard S. The feasibility and accuracy of the sentinel lymph node biopsy for breast carcinoma. *Am Surg* 1999;65:699-703.
5. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:368-373.
6. Alazraki N, Eshima D, Herda S, Murray D, Vansant J, Taylor A. Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and intraoperative gamma probe in Melanoma, Breast cancer, and other potential cancers. *Sem Nucl Med* 1997;27:55-67.
7. Crippa F, Agresti R, Seregni E, Greco M, Pascali C, Bogni A, et al. Prospective evaluation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. 1998;39:4-8.
8. Yutani K, Tatsumi M, Shiba E, Kusuoka H, Nishimura T. Comparison of dual-head coincidence gamma camera FDG imaging with FDG PET in detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis. 1999;40:1003-1008.
9. Hoh C, Schiepers C. 18-FDG imaging in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1999;23:49-56.
10. Hatahaway P, Mankoff D, Maravilla K, Austin M, Ellis G, Gralow J, et al. Value of combined FDG PET and MR imaging in the evaluation of suspected recurrent local-regional breast cancer: preliminary experience. *Radiology* 1999;210:807-814.
11. Holland R, Veling S, Mravunac M. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. *Cancer* 1985;56:979-983.
12. Harris J, Hellman S. Natural history of breast cancer. En: *Diseases of the breast*, edited by Harris J, Lippman M, Morrow M. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996;375-391.
13. Quiet C, Ferguson D, Weichsbaum R, Hellman S. The natural history of node negative breast cancer: predictors of outcome with 40 years follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;12:73-80.
14. Quiet C, Ferguson D, Weichsbaum R. History of node-positive breast cancer: the curability of small cancers with a limited number of positive nodes. *J Clin Oncol* 1996;12:3105-3111.
15. Lu G, Shih W, Huang H, Long M, Sun Q, Liu Y, et al. 99m Tc-MIBI mammoscintigraphy of breast masses: early and delayed imaging. *Nucl Med Commun* 1995;16:150-156.
16. Lam W, Yang W, Chan Y, Stewart I, King W, Metreweli C. Detection of axillary lymph node metastases in breast carcinoma by technetium 99m sestamibi breast scintigraphy, ultrasound and conventional mammography. *Eur J Nucl Med* 1996;23:498-503.
17. Khalkhali I, Cutrone J, Diggles L, Iraniha S, Klein S. The role of Nuclear Medicine Imaging for the Evaluation of patients with Breast abnormalities. En: *Nuclear Medicine Annual 1996*. Editado por Freeman L. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996:113-141.
18. Khalkhali I, VillanuevaMeyer J, Edell S, hanelin L, Liugo C, Taillefer R, et al. Diagnostic accuracy of Tc-99 sestamibi breast imaging in breast cancer detection (abstract). *J Nucl Med* 1996;37:74.
19. Bombardieri E, Crippa F, Maffioli G, et al. Nuclear Medicine techniques for the study of breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24:809-824.
20. Waxman AD. The role of 99m Tc Methoxyisobutylisonitrile in imaging breast cancer. *Sem Nucl Med* 1997;27:40-54.
21. Taillefer R, Robidoux A, Lambert R, Turpin S, Laperrière J. Tc-99m sestamibi prone scintimammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement. *J Nucl Med* 1995;36:1758-1765.
22. Burak Z, Argon M, Memi S. Evaluation of palpable breast masses with Tc99m MIBI: a comparative study with mammography and ultrasonography. *Nucl Med Commun* 1994;15:604-612.
23. Tolmos J, Khalkhali I, Vargas H, Stuntz M, Cutrone J, Mishkin F, et al. Detection of axillary lymph node metastasis of breast carcinoma with technetium-99m Sestamibi scintimammography. *Am Coll Surgeon* 1997;63:850-853.
24. Maublant J, Zheng Z, Rapp M, Ollier M, Michelot J, Veyre A, et al. In vitro uptake of Tc99m texobotoxime in carcinoma cell lines and normal cell lines: comparison with Tc99m sestamibi and Tl-201. *J Nucl Med* 1993;34:1949-1952.

25. Palmado H, Shomburg A, Grünwald F, Mallmann P, Boldit I, Biersack H. Scintimammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement. *J Nucl Med* 1995;37:626-630.
26. Schillaci O, Scopinaro F, Danielli R, Tavolaro R, Picardi V, Cannas P, et al. ⁹⁹Tc-m-sestamibi scintimammography in patients with suspicious breast lesions: comparison of SPET and planar images in the detection of primary tumours and axillary lymph node involvement. *Nucl Med Commun* 1997;18:839-845.
27. Danielsson R, Bone B, Agren B, Svensson L, Aspelin P. Comparison of planar and SPECT scintimammography with ^{99m}Tc-sestamibi in the diagnosis of breast carcinoma. *Acta radiol* 1998;40:176-180.
28. Palmado H, Bender H, Grunwald F, Mallmann P, Zamora P, Krebs D, et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methoxyisobutylisonitrite scintimammography in the detection of breast tumours. *Eur J Nucl Med* 1997;24:1138-1145

INCIDENCIA DE LEUCEMIAS AGUDAS EN LA CIUDAD DE MEXICO, DURANTE EL PERIODO DE 1982 A 1991



Juan Manuel Mejía-Aranguré, MD, M en C
Columnista Experto de SIIC

Institucion:
Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional "Siglo XXI" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México DF, México

Introducción

Las leucemias agudas (LA) son cánceres del sistema hematopoyético que envuelven, en la mayoría de los casos, transformación maligna de las células progenitoras linfoides y mieloides¹ y representan el tipo de cáncer más frecuente en la infancia.² Hay controversia acerca de si últimamente se han verificado incrementos en la incidencia de este padecimiento;³ a nivel mundial, en diferentes regiones se ha detectado aumento en la frecuencia de leucemia. En la ciudad de México se ha informado aumento en las tasas de incidencia de las LA, particularmente de la leucemia aguda linfoblástica (LAL), pero en relación con la leucemia aguda mieloblástica (LAM), no se han comunicado cambios recientes en la tasa de incidencia.⁴ En datos recientes del Instituto Mexicano del Seguro Social se dice que para los años 1992-1993 la tasa de incidencia de las LA era de 34 por millón de niños menores de 15 años,⁵ una tasa superior a la registrada para la ciudad de México en 1991 (22 por millón de niños menores de 15 años).⁴ Con el fin de determinar de mejor manera las estrategias a seguir para obtener maniobras eficaces en la prevención de las LA en niños, es importante primero especificar, para la ciudad de México, si en alguna zona se está presentando mayor incidencia de LA y además señalar si en las diferentes zonas hay tendencia al incremento o al decremento de las LA en niños. El presente estudio tuvo como objetivo medir la tasa de incidencia de las LA en las diferentes delegaciones políticas del Distrito Federal (DF) y evaluar si en ellos se registra alguna tendencia significativa en la presencia de dichos padecimientos.

Materiales y métodos

Diseño. Se llevó a cabo un estudio longitudinal descriptivo a nivel hospitalario.

Población de estudio. Se revisaron todos los expedientes de niños menores de 15 años vistos en los hospitales que atienden el mayor número de LA en el DF. Los hospitales fueron: Instituto Nacional de Pediatría, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", Hospital General del Centro Médico "La Raza", el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", Hospital Infantil de México y Hospital General de México. Se estima que estas instituciones atienden el 97.5% del total de niños con cáncer de la ciudad de México⁶ y que representan a la población atendida por el Instituto Mexicano del Seguro Social, del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado y de la Secretaría de Salud.

Se llevó a cabo la estandarización del personal que recolectó la información y se verificó la existencia de registros dobles, en cuyo caso sólo se consideró el registro en la institución donde primero se hizo el diagnóstico. En el 97.2% de los casos se pudo corroborar el diagnóstico por el informe del aspirado de médula ósea. Se corroboró que la dirección que se registró en el expediente incluía una delegación política del DF. Para el estudio sólo se tomaron niños diagnosticados con leucemia aguda linfoblástica (LAL) y leucemia aguda mieloblástica (LAM); los demás tipos de leucemia (que correspondieron

al 0.8% de los casos) no fueron incluidos en este análisis. Se evaluó la tendencia de la incidencia de las LA en el período de 1982 a 1991.

Población de referencia. Población menor de 15 años para cada delegación política, que se obtuvo del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, sobre la base de los censos de 1980 y 1990; los años intermedios fueron calculados a través del método aritmético para estimación de poblaciones.⁷

Análisis. Para calcular las tasas de incidencia anual promedio (TIAP) para las 16 delegaciones del DF, se utilizó la población de referencia (menores de 15 años) de 1986 (como se señala en otro artículo),⁸ ya que la población en este grupo de edad ha venido disminuyendo y se decidió tomar la población intermedia del período en estudio. Esto se hizo considerando que para el Distrito Federal en 1982 existía una población menor de 15 años de 3 108 979 y para 1991 de 2 407 164; dado que los cambios tanto en el denominador (población en riesgo) como en el numerador (número de casos) podría provocar mayor variación en la estimación de las tasas de incidencia, se decidió utilizar como denominador la población de 1986 en cada delegación política, multiplicada por 10 (que fue el período del estudio); con ello se intentó evitar la subestimación o sobreestimación de la tasa de incidencia. En cuanto a las tasas de incidencia para cada año, el denominador usado fue la población registrada en cada delegación política para el año evaluado. Las tasas fueron estandarizadas con el método directo utilizando como referencia la población mundial estándar menor de 15 años.⁹ Para señalar si la incidencia en alguna de las delegaciones era diferente de la encontrada en forma general en el DF, se utilizó el método indirecto para ajustar por edad (0-4, 5-9 y 10-14) y se obtuvieron las razones estandarizadas de morbilidad (REM) para cada delegación. Valores de la REM por arriba de uno indican que en esa delegación existe una mayor tasa que en el DF en forma general. Se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) de las REM, bajo la suposición de que la frecuencia de la enfermedad es baja y siguió una distribución de Poisson.¹⁰ Para evaluar la tendencia en el período de estudio se analizaron las tasas de incidencia anual y para identificar la magnitud del cambio de las tasas se calculó la tasa de cambio promedio para el período de estudio. Mediante un modelo de máxima verosimilitud basado en la distribución de Poisson,¹¹ se calcularon además los IC 95% de las tasas de cambio. Esta técnica recomendable se puede usar para medir si ha existido algún incremento o decremento en la frecuencia de la enfermedad a lo largo del tiempo.¹¹

Resultados

En el cuadro I se puede observar que cinco delegaciones políticas en el DF presentaron tendencia significativa al incremento en la incidencia de LAL; estas fueron la delegación Alvaro Obregón, Cuauhtémoc, Gustavo A. Madero, Iztacalco y Venustiano Carranza.

CUADRO I. Tendencias de la incidencia de la leucemia aguda linfoblástica en niños menores de 15 años de las delegaciones políticas del Distrito Federal, durante el período de 1982-1991.

LAL	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	TIAP	T std,	r	p
AO	12.91	8.77	0.00	4.55	9.28	18.93	4.83	19.71	30.20	20.57	12.53	12.56	0.66	0.05
AZ	4.81	0.00	5.27	9.22	5.84	6.16	6.53	6.95	29.68	7.96	7.00	7.03	0.78	0.00
BJ	0.00	15.43	8.08	33.88	8.91	9.39	0.00	21.07	44.87	23.99	15.14	15.07	0.52	0.11
CO	18.75	14.33	14.61	4.96	10.13	10.34	26.39	21.56	27.54	5.63	15.19	15.37	0.15	0.73
CUH	4.48	4.66	9.72	15.21	5.30	22.21	29.16	6.14	19.45	48.05	14.84	14.75	0.76	0.01
GAM	3.71	5.78	12.02	16.70	10.89	4.56	16.71	10.03	5.28	27.88	10.67	10.69	0.38	0.29
IZO	0.00	10.35	10.85	0.00	6.01	12.70	20.21	14.34	0.00	49.34	10.82	10.81	0.52	0.05
IZT	7.50	7.53	1.89	17.09	11.44	17.23	21.15	11.58	9.69	13.63	11.82	11.78	0.53	0.16
MH	0.00	6.77	14.21	7.47	7.87	16.65	8.83	18.81	10.06	10.81	9.45	9.50	0.62	0.03
TL	6.66	19.86	6.58	13.09	13.01	12.94	32.17	12.80	25.45	25.31	16.92	16.94	0.54	0.29
VC	4.40	4.60	9.64	10.12	5.32	11.24	35.68	6.31	33.65	21.62	12.78	12.76	0.75	0.02
XO	11.12	22.15	22.07	11.00	32.87	10.92	21.76	10.84	0.00	21.53	16.44	16.69	-0.46	0.16
MC	0.00	14.71	0.00	0.00	60.72	0.00	0.00	15.68	0.00	16.04	10.63	10.68	0.28	0.05
CUA	24.93	0.00	0.00	24.52	0.00	0.00	48.24	0.00	47.73	0.00	14.63	14.48	0.05	0.22
TH	29.27	14.43	14.23	0.00	0.00	13.66	0.00	26.62	26.28	25.95	15.23	15.37	0.06	1.00
MA	44.67	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	43.90	0.00	0.00	43.52	13.25	13.23	-0.02	0.07

AO, Alvaro Obregón. AZ, Azcapotzalco. BJ, Benito Juárez. CO, Coyoacán. CUH, Cuauhtémoc. GAM, Gustavo A. Madero. IZO, Iztacalco. IZT, Iztapalapa. MH, Miguel Hidalgo. TL, Tlalpan. VC, Venustiano Carranza. XO, Xochimilco. MC, Magdalena Contreras. CUA, Cuajimalpa. TH, Tlahuac. MA, Milpa Alta.

TIAP, tasa incidencia anual promedio; T std, tasa estandarizada. r, r de Spearman. p, probabilidad.

En el cuadro II no se observa incremento significativo alguno en la incidencia de LAM, en ninguna delegación política, y que ellas en diferentes años tampoco se comunicó caso alguno de LAM.

CUADRO II. Tendencias de la incidencia de la leucemia aguda mieloblástica en niños menores de 15 años de las delegaciones políticas del Distrito Federal, durante el período de 1982-1991.

LAM	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	TIAP	T std,	r	p
AO	4.30	4.38	8.93	0.00	4.64	9.46	19.31	14.79	5.03	0.00	6.96	6.99	0.24	0.48
AZ	0.00	20.12	0.00	0.00	5.84	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.92	2.93	-0.37	0.11
BJ	0.00	0.00	0.00	25.41	0.00	0.00	9.93	10.53	0.00	0.00	4.45	4.42	0.14	0.03
CO	0.00	0.00	0.00	0.00	5.06	0.00	10.55	5.39	0.00	5.63	2.53	2.57	0.60	0.00
CUH	4.48	0.00	0.00	5.07	5.30	0.00	5.83	6.14	0.00	0.00	2.65	2.63	0.06	0.22
GAM	0.00	0.00	4.01	2.09	0.00	0.00	2.39	2.51	7.92	0.00	1.74	1.75	0.30	0.07
IZO	0.00	5.17	0.00	0.00	0.00	6.35	0.00	7.17	0.00	16.45	3.01	3.01	0.45	0.79
IZT	1.88	3.77	0.00	0.00	0.00	1.91	5.77	1.93	3.88	0.00	1.91	1.90	0.21	0.29
MH	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	8.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.79	0.79	0.06	0.00
TL	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	6.36	6.33	1.30	1.31	0.68	0.00
VC	4.40	0.00	0.00	0.00	5.32	0.00	0.00	6.31	0.00	0.00	1.60	1.60	-0.08	0.11
XO	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	---
MC	0.00	0.00	29.73	0.00	0.00	0.00	0.00	15.68	15.86	0.00	6.07	6.12	0.19	0.02
CUA	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	24.12	23.99	0.00	0.00	4.88	4.84	0.34	0.00
TH	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	13.66	0.00	0.00	0.00	0.00	1.38	1.40	0.06	0.00
MA	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	---

AO, Alvaro Obregón. AZ, Azcapotzalco. BJ, Benito Juárez. CO, Coyoacán. CUH, Cuauhtémoc. GAM, Gustavo A. Madero. IZO, Iztacalco. IZT, Iztapalapa. MH, Miguel Hidalgo. TL, Tlalpan. VC, Venustiano Carranza. XO, Xochimilco. MC, Magdalena Contreras. CUA, Cuajimalpa. TH, Tlahuac. MA, Milpa Alta.

TIAP, tasa incidencia anual promedio; T std, tasa estandarizada. r, r de Spearman. p, probabilidad.

En el cuadro III y en la figura 1 se puede apreciar que las delegaciones que presentaron la mayor REM para LAL fueron la de Tlalpan, Xochimilco y Coyoacán y, para LAM, Alvaro Obregón, Magdalena Contreras y Cuajimalpa. Cabe destacar que fue con la LAM donde se encontraron las REM más altas, y el único intervalo de confianza que excluyó la unidad se presentó en la delegación Alvaro Obregón.

Con las demás REM no es posible descartar la posibilidad de que las diferencias encontradas se deban exclusivamente al azar. Llama la atención que, con la LAL, las REM más altas correspondieron al sur de la ciudad de México; y con la LAM, las REM más altas estuvieron en el oeste

CUADRO III. Razón estandarizada de morbilidad por delegaciones políticas y por tipo de leucemia.

LAL	REM	IC 95%		LAM	REM	IC 95%	
		Inf	Sup			Inf	Sup
TL	1.39	0.91	2.04	AO	2.91	1.63	4.80
XO	1.37	0.77	2.26	MC	2.55	0.69	6.52
CO	1.26	0.85	1.80	CUA	2.02	0.25	7.37
TH	1.26	0.63	2.26	BJ	1.84	0.60	4.31
BJ	1.24	0.72	1.98	IZO	1.25	0.41	2.93
CUH	1.21	0.81	1.75	AZ	1.22	0.40	2.85
CUA	1.19	0.44	2.59	CUH	1.10	0.36	2.56
MA	1.09	0.22	3.18	CO	1.07	0.35	2.49
VC	1.05	0.67	1.56	IZT	0.79	0.38	1.46
AO	1.03	0.68	1.50	GAM	0.73	0.31	1.43
IZT	0.97	0.74	1.24	VC	0.67	0.01	1.94
IZO	0.89	0.53	1.41	TH	0.58	0.01	3.26
GAM	0.88	0.65	1.16	TL	0.54	0.07	1.97
MC	0.88	0.35	1.81	MH	0.33	0.01	1.84
MH	0.78	0.40	1.36	XO	0.00	0.00	0.00
AZ	0.58	0.30	1.01	MA	0.00	0.00	0.00

AO, Alvaro Obregón. AZ, Azcapotzalco. BJ, Benito Juárez. CO, Coyoacán. CUH, Cuauhtémoc. GAM, Gustavo A. Madero. IZO, Iztacalco. IZT, Iztapalapa. MH, Miguel Hidalgo. TL, Tlalpan. VC, Venustiano Carranza. XO, Xochimilco. MC, Magdalena Contreras. CUA, Cuajimalpa. TH, Tlahuac. MA, Milpa Alta.

LAL, leucemia aguda linfoblástica. LAM, leucemia aguda mieloblástica. REM, razón estandarizada de morbilidad. IC 95% Inf, intervalo de confianza del 95% límite inferior. IC 95% Sup, intervalo de confianza del 95% límite superior.

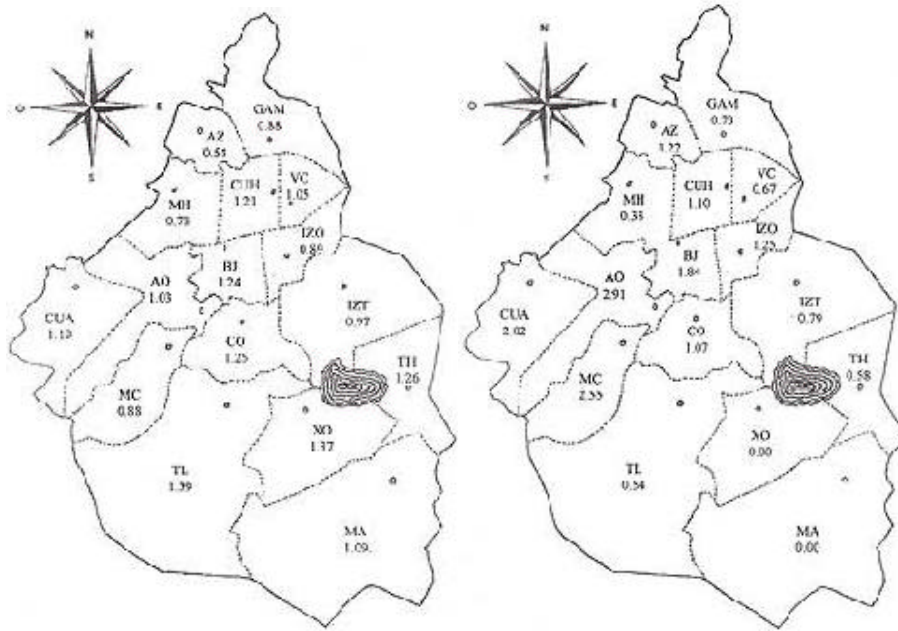


Figura 1. Razón estandarizada de morbilidad (REM) de la leucemia aguda linfoblástica (izquierda) y de la leucemia aguda mieloblástica en las diferentes delegaciones políticas del Distrito Federal.

Discusión

Como se señala en un trabajo previo,⁴ en diferentes partes del mundo se han observado incrementos en la incidencia de LAL, pero en muy pocos lugares ocurre lo mismo con la incidencia de LAM.³

Ningún estudio anterior había informado sobre la incidencia de las leucemias agudas en niños residentes en las delegaciones del DF, lo cual resalta la importancia de la presente investigación.

Para poder hablar de un verdadero incremento en la incidencia de leucemia aguda en niños, es necesario hacer ciertas aclaraciones. Algunos sugieren que el incremento en la incidencia de LAL detectado en diferentes partes del mundo se debe a mejoras en la clasificación de las leucemias,¹² especialmente las indiferenciadas, ya que se ha observado que en los lugares donde hay incrementos en la frecuencia de LAL también hay descenso de las leucemias indiferenciadas.³ En el presente estudio, sólo 0.8% de las leucemias no pudo ser clasificado como LAL o LAM; no se considera, por tanto, que el fenómeno pueda afectar la interpretación de los datos. Otro aspecto importante es que en los últimos años no ha habido cambios en el diagnóstico de las leucemias.

Si bien a través de las pruebas inmunológicas se ha podido determinar la estirpe inmunológica de la leucemia, no es sino hasta años recientes que dichas técnicas han empezado a emplearse en nuestro país,¹³ por lo que se puede considerar que dicho factor no influyó sobre el aparente incremento de LAL en la ciudad de México, por lo menos durante el período del estudio. También es importante aclarar que, según se ha señalado, hay muy pocos errores a la hora de registrar y clasificar los casos de LA pediátricos.¹⁴

Cabe la posibilidad de que haya habido subregistro en años previos; el hecho explicaría lo que se ve como aparente incremento^{4,15} pero no habría argumentos que justifiquen que en unas delegaciones haya incremento y en otras no. De igual modo, dado que este estudio abarcó los hospitales que atienden el 97.5% de los casos de cáncer infantil en la ciudad de México, no hay argumentos para sostener que por la inclusión de dichos hospitales haya un mayor número de casos con LAL en el sur de la ciudad o de LAM en su zona oeste. Pero es necesario resaltar que no es posible descartar que el mayor número de casos de LAL o de LAM en el sur y oeste de la ciudad, respectivamente, se deba al azar, dado que sólo en el caso de la delegación Alvaro Obregón y sólo en LAM los

intervalos de confianza de la REM excluyeron la unidad. Lo que sí es de considerarse es por qué se agrupan las mayores tasas de leucemia aguda en estas zonas. Si las REM más altas hubieran ocurrido en diferentes puntos de la ciudad, sin duda (en ausencia de intervalos de confianza que excluyen la unidad) la única explicación hubiera sido el azar. Aquí lo que llama la atención es que las mayores REM se agrupan en el sur y suroeste de la ciudad. No hay una explicación para estos hallazgos, pero parece importante resaltarlos y considerarlos para futuras investigaciones.

Sobre el hecho de que en los hospitales tomados para el estudio se capta cerca del 97.5% de los casos de leucemia que se atienden en la ciudad de México, es importante aclarar algunos aspectos de la historia natural de este padecimiento.¹⁶ La leucemia aguda en niños es una patología que forzosamente ha de ser atendida en un hospital de tercer nivel. Las maniobras diagnósticas y el inicio de la quimioterapia no pueden ser instaurados en un nivel de atención distinto. Es un padecimiento agudo, por lo general un proceso con amplias manifestaciones (equimosis, petequias, linfadenopatías, pérdida del apetito, dolor de huesos, fiebre sin aparente foco infeccioso, etc.)¹⁷ que finalmente conducen al paciente a visitar el tercer nivel; por otra parte, un paciente que no recibiera ningún tipo de tratamiento en el transcurso de aproximadamente seis meses moriría.¹⁶ Estos aspectos son lo que dan base a la suposición de que el cálculo de las tasas de incidencia en hospitales de tercer nivel es un procedimiento correcto. Es real que algunos pacientes pueden morir antes de realizarles el diagnóstico y quizá antes de llegar a un tercer nivel, pero afortunadamente no hay argumentos para señalar que ello ocurra en la mayoría de los casos. Por otra parte, en estos casos de fallecimiento no hay forma de identificarlos como LA y, por consiguiente, tampoco de tener algún registro de ellos aun contando con registros de LA a nivel poblacional en lugar de los registros hospitalarios que se presentan en este estudio. Respecto de casos que se perdieron o no fueron diagnosticados, y que por tanto no acudieron a un tercer nivel, el fenómeno, de haber ocurrido, se presentó como un error no diferencial, que afectó la incidencia en todas las delegaciones, en todo el periodo estudiado.

En última instancia, ello produce tasas que subestiman el fenómeno, y lleva a pensar que el problema bajo investigación es más importante de lo que en realidad se alcanza a observar. Tampoco se debe soslayar que, pese a las diversas limitaciones de un registro hospitalario, en la ciudad de México no hay otra fuente para realizar inferencias sobre la incidencia de esta enfermedad.

Las tasas estandarizadas para las diferentes delegaciones variaron entre 7.03 a 16.94 y de 0 a 6.99 para LAL y LAM, respectivamente. Estas tasas se encuentran dentro de los rangos informados en la literatura médica, que van de 4.5 a 48 y de 1.5 a 11.2, en el mismo orden, con la excepción de las delegaciones de Milpa Alta y Xochimilco (en ellas no se verificaron casos de LAM). La situación por los datos presentados no tiene explicación posible. No se puede atribuir el hallazgo al diagnóstico de otros tipos de leucemia en lugar de LAM, dado que no se realiza por delegación sino en un hospital de referencia y su proceso no depende de la delegación a que pertenezca el niño. El no registro de casos en algunos años no se debe a falta de potencia estadística del estudio, porque (a) no hubo selección de muestra sino que se eligieron los hospitales que atienden a la mayoría de niños con cáncer en la Ciudad de México y (b) si bien es probable que tales hospitales no hayan incluido todos los casos diagnosticados en el DF, se estima que atienden el 97.5% de los niños. Aunque no se debe dejar de lado que se trata de una enfermedad extremadamente rara y que la pérdida de un solo caso puede provocar importantes variaciones en las tasas de incidencia, la eventual pérdida de casos tuvo, como ya se señaló, carácter no diferencial tanto para los años del estudio como para el sexo, edad y las delegaciones estudiadas.

Un aspecto adicional para discutir es veracidad de la delegación política de origen de los niños. El dato sólo se pudo obtener del expediente clínico. Aunque en algún caso se haya falseado el lugar de residencia para obtener la atención de algún hospital en particular, ello sólo pudo ocurrir en hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), que son los únicos que tienen claramente demarcadas sus zonas de atención. Pero en razón de los daños sufridos por el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional (IMSS) durante el sismo de 1985, todos los niños con LA fueron atendidos en el Hospital General "La Raza" (IMSS), por lo que tal circunstancia no pudo haber tenido efecto entre los años

1985 y 1989 (año en que el Hospital de Pediatría volvió a recibir niños con LA). Es muy poco probable que en los demás hospitales se haya presentado tal situación, ya que todos los hospitales de la Secretaría de Salud atienden población abierta; y por otro lado, sólo se incluyó un hospital del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), por lo que poco pudo influir en la estimación de las tasas por delegación política.

No se obtuvieron datos acerca del tiempo de residencia de la familia de los pacientes en cada delegación política; sin embargo, el eventual error así introducido se distribuye de forma no diferencial, de modo que no es posible argumentar más casos de inmigrantes en alguna delegación. Al respecto, se cuenta con la ventaja de que tal información quedó asentada donde el paciente fue diagnosticado por primera vez, lo cual libra del error que produciría el cambio de residencia para vivir más cerca del hospital; tomar en cuenta la información consignada por el paciente al ser diagnosticado por primera vez por lo menos brinda la oportunidad de conocer la delegación política en la cual residía en ese momento.

Una vez aclarados los puntos sobre la validez de los datos, es también importante señalar si existe o no una tendencia en los casos de las LA en los niños residentes de la ciudad de México. Se han propuesto diferentes formas para evaluar la tendencia de la incidencia de una enfermedad a lo largo del tiempo. Actualmente se recomienda emplear la tasa de cambio promedio,¹¹ que es un método de máxima verosimilitud basado en la distribución de Poisson.^{11,15} Este método tiene la ventaja de tener en cuenta las diferencias observadas en las tasas de incidencia a lo largo de todo el período en estudio, por lo que es considerado el mejor modo de evaluar la tendencia cuando se miden tasas.

El estudio mostró incrementos sólo en la incidencia de LAL. Al analizar datos en general de la Ciudad de México, tampoco se habían observado incrementos en la incidencia de LAM.⁴ Se han propuesto diferentes hipótesis para explicar incrementos en la incidencia de LAL; sin embargo, ninguna de ellas ha podido ser demostrada.¹⁵ Una propone que, dada la disminución en la mortalidad infantil por infecciones, los niños que las sobreviven ahora desarrollan LAL.¹⁵ Al respecto, Taylor señala que el subtipo inmunológico donde se registró tendencia al incremento en la incidencia ha sido LAL pre B temprana. Este se observa con mayor frecuencia en niveles socioeconómicos elevados,¹⁸ los cuales, señala, han sido los que menos probabilidades tenían de morir por enfermedades infecciosas. Por consiguiente, Taylor piensa que deben ser otros los factores que influyen en el incremento de las LAL.¹⁸ Algunos autores piensan que es la inclusión de algunos factores cancerígenos al ambiente lo que puede estar propiciando el incremento en la incidencia de LAL.^{4,19} Sin embargo, en la Ciudad de México éste es uno de los primeros pasos para describir la incidencia de las LA y no se tienen datos para señalar cuáles son las causas por las que se puede estar dando un incremento en la incidencia del padecimiento.

Posteriormente se puede considerar la posibilidad de realizar estudios ecológicos donde se busque la correlación entre porciones de tierra agrícola y la incidencia de la leucemia aguda, también podría buscarse alguna correlación con los niveles de contaminación atmosférica o por índices de urbanización, factores que han sido asociados con el desarrollo de las leucemias agudas en la infancia.^{20,21}

Por último sólo se puede resaltar que en algunas delegaciones de la Ciudad de México se observó un incremento en la incidencia de LAL durante el período de 1982 a 1991 y que sólo en la delegación Alvaro Obregón se pudo mostrar que existía mayor incidencia de LAM en comparación con la incidencia de todo el DF.

Es necesario profundizar las investigaciones para hallar explicación al incremento de la incidencia en dichas delegaciones. Finalmente, el hecho de que sólo se encuentre un incremento en la incidencia de LAL y no de LAM sugiere la existencia de factores de riesgo diferentes para ambas patologías.

Nota. Este trabajo ha dado la pauta para llevar a cabo un estudio de colaboración con diferentes países de Centroamérica, con el fin de realizar un registro de cáncer infantil que abarque las naciones de El Salvador, Guatemala, Honduras, Costa Rica, Nicaragua y México. Actualmente se tienen los primeros resultados de la ciudad de México y de El Salvador, los cuales en breve serán enviados a publicar al *International Journal of*

Cancer. En ese estudio se señala que en la ciudad de México se encontró una incidencia más alta tanto de LAL como de LAM, en comparación con El Salvador. Sin embargo, las tasas de El Salvador se encuentran dentro de los rangos de las tasas informadas para los países de América. El período evaluado en el estudio va desde 1996 hasta 2000.

La planificación adecuada de programas de atención y prevención del cáncer infantil dependen en gran medida del buen registro de la incidencia de estos padecimientos. Al fin de cuentas, la única manera de identificar si una maniobra es eficaz para reducir la frecuencia del cáncer infantil es mediante el adecuado registro del número de casos.

Es importante destacar este aspecto. Un estudio reciente señala que la atención de un niño con cáncer provocado por el ambiente tiene costo médico anual por caso de 509 000 dólares, lo que eleva el costo a 4.8 billones de dólares anuales en EE.UU.²² Se torna prioritario, entonces, que los países de Latinoamérica implementen estrategias de prevención del cáncer infantil; estrategias que no podrán ser evaluadas correctamente si no se disponen de registros confiables de neoplasias infantiles.

BIBLIOGRAFIA

1. Smith MA, Ries LAG, Gurney JG, Ross JA. Leukemia. En Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975- 1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999: 17-34.
2. Fajardo-Gutiérrez A, Mendoza-Sánchez H, Valdez-Martínez E, Mejía-Aranguré M, Yamamoto-Kimura L, Mejía-Domínguez AM y cols. Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. Bol Med Hosp Infant Mex 1996; 53:57-66.
3. Linda Sharp, Cotton S, Little J. Descriptive epidemiology. En Little J. Epidemiology of childhood cancer. IARC Scientific Publications: Lyon. 1999: 10-66.
4. Mejía Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Farfán-Canto JM, Ortiz-Fernández A, Martínez-García MC. Incidence trends of acute leukemia among the children of Mexico City: 1982-1991. Arch Med Res 1996; 27: 223.
5. Fajardo-Gutiérrez A, Navarrete-Martínez A, Reynoso-García M, Zarzosa-Morales ME, Mejía-Aranguré M, Yamamoto-Kimura LT. Incidence of malignant neoplasms in children attending Social Security Hospitals in Mexico City. Med Pediatr Oncol 1997; 29:208-212.
6. Daños a la salud. En Boletín de información estadística No.12. México: Sistema Nacional de Salud, 1992.
7. Fayat C. Estadística médica y de salud pública. Venezuela: Universidad de los Andes, 1976:269-310.
8. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré M, Gómez-Delgado A, Mendoza-Sánchez H, Garduño-Espinosa J, Martínez-García MC. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982-1991). Bol Med Hosp Infant Mex 1995; 52:507-516.
9. Smith PG. Comparison between registries: age-standardized rates. En Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J, Eds. Cancer incidence in five continents. Volume VI, IARC Scientific Publication No. 120, Lyon: IARC, 1992: 865-870.
10. Kahn HA, Sempos ChT. Statistics methods in epidemiology. New York: Oxford University Press, 1989:85-136.
11. Estève J, Benhamou E, Raymond L. Space-time variations and group correlations. En Statistical methods in cancer research. Volume IV: Descriptive epidemiology. IARC Scientific Publication No. 128, Lyon: IARC, 1994:107-211
12. Linet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. J Natl Cancer Inst 1999; 91:1051-1058.
13. Ruiz- Argüelles GJ. Clasificación de las leucemias agudas. En Ramiro HM, Saita-Kamino O. Leucemias Agudas: Temas de Medicina Interna. Interamericana- McGraw-Hill: México 1993; 1(1):29-54
14. Glass S, Gray M, Eden OB, Hann I. Scottish validation study of cancer registration data childhood leukaemia 1968-1981-I. Leuk Res 1987; 11: 881-885.
15. Draper GJ, Kroll ME, Stiller CA. Childhood cancer. Cancer Surv 1994; 19/20 (trends in cancer incidence and mortality):493-517.
16. Gunz FW. Leukemia in the past. En Henderson ES, Lister TA. Leukemia. WB Saunders Company: Philadelphia 1990; 3-11.

17. Henderson ES, Afshani E. Clinical manifestation and diagnosis. En Henderson ES, Lister TA. Leukemia. WB Saunders Company: Philadelphia 1990; 291-359.
18. Taylor GM. Immunogenetics and the aetiology of childhood leukemia. Arch Dis Child 1994; 70: 77-81.
19. van Steensel Moll HA, Valkenburg HA, Van Zanen GE. Incidence of childhood leukaemia in The Netherlands (1973-1980). Br J Cancer. 1983; 47: 471-475
20. Little J. Exposures to chemicals and dusts. En Epidemiology of childhood cancer. IARC Scientific Publications: Lyon. 1999: 178-205.
21. Little J. Infection. En Epidemiology of childhood cancer. IARC Scientific Publications: Lyon. 1999: 206-241.
22. Landrigan PL, Schechter CB, Lipton JM, Fahs MC, Schwartz J. Environmental pollutants and disease in American Children: Estimates of morbidity, mortality, and costs for lead poisoning, asthma, cancer, and developmental disabilities. Environ Health Perspect 2002; 110: 721-728.

A HIBRIDAÇÃO IN SITU FLUORESCENTE (FISH) EM LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA (LMC)

Columnista Experta de SIIC

Dra. María de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille

Professora Adjunta da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP- EPM), São Paulo, Brasil

Otro trabajo publicado: Chauffaille MLLF, Oliveira JSR, Romeo M, Kerbaux J: «FISH for BCR/ABL in CML after bone marrow transplantation», *Sao Paulo Medical Journal* 119(1):16-8, 2001

São Paulo, Brasil (**especial para SIIC**)

O FISH (hibridação in situ fluorescente) tem mostrado grandes vantagens em relação à citogenética clássica em determinadas situações, pela maior sensibilidade, especificidade e rapidez no diagnóstico.

RESUMO

O estudo das alterações cromossômicas através da análise do cariótipo é de fundamental importância no diagnóstico da leucemia mielóide crônica. Após o tratamento, técnicas moleculares como a hibridação in situ fluorescente (FISH) e a reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR) também são importantes para monitorar doença residual. Hoje, estão disponíveis diferentes tipos de sondas para pesquisa do BCR/ABL e suas aplicações são aqui discutidas.

Palavras chaves: cromossomo Philadelphia, FISH, leucemia mielóide crônica.

SUMMARY

The study of chromosomal abnormalities by karyotype is of fundamental importance at the diagnosis of chronic myeloid leukemia. After treatment, molecular techniques like fluorescent in situ hybridization (FISH) as well as RT-PCR are also extremely important to monitor residual disease. Today different types of probes for BCR/ABL are available and their applicability is here discussed.

Key words: Philadelphia chromosome, FISH, chronic myeloid leukemia.

A leucemia mielóide crônica (LMC) é doença mieloproliferativa caracterizada por leucocitose intensa e a presença do cromossomo Philadelphia (Ph).

O cromossomo Philadelphia é detectado pelo cariótipo convencional por banda G ou, o seu equivalente molecular, o rearranjo dos genes BCR/ABL, é identificado por métodos moleculares como a hibridação in situ por fluorescência (FISH) ou a reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR).

O Ph clássico, a translocação entre os cromossomos 9 e 22, é detectado em 90 a 95% dos casos de LMC típica. Nos demais, o cariótipo pode ser normal e mesmo assim haver o rearranjo em nível molecular, ou estarem presentes outras anormalidades cromossômicas e mascararem o Philadelphia clássico. Além disso, outras translocações que resultam no Philadelphia variante 1-3 também podem ser detectadas pela análise de cariótipo. Assim, o cariótipo é de fundamental importância ao diagnóstico porque além de demonstrar a presença ou ausência do Ph pode identificar alterações adicionais que podem fazer parte do clone inicial ou indicarem evolução clonal.

Graças às diferentes opções de tratamento hoje disponíveis, seja o transplante de medula óssea, alfa-interferon ou mesilato de imatinibe, há a necessidade de se avaliar a resposta terapêutica e a doença residual de forma eficiente.

O cariótipo é uma alternativa para tal avaliação, porém deixa a desejar na medida em que a mielossupressão induzida pela terapia pode inibir a proliferação celular e não permitir a obtenção de metáfases suficientes para conclusão da análise além de seu nível de sensibilidade ser inferior ao dos métodos moleculares.

A técnica FISH torna-se então de grande valia nessas situações, pois se utiliza de interfases. Esta técnica baseia-se no uso de sondas constituídas por fita de DNA (única ou dupla) marcadas com fluorocromo para produzir fluorescência. Estas fitas ligam-se ao DNA cromossômico no núcleo da célula. O material é depois analisado em microscópio de epifluorescência com uso de filtros específicos.

O FISH tem mostrado vantagens em relação à citogenética clássica em determinadas situações pela maior sensibilidade, especificidade e rapidez no diagnóstico. Sensibilidade, porque não se está observando apenas metáfases, mas centenas de células em interfase. Especificidade, porque está sendo pesquisado um determinado rearranjo e, portanto, só ele será identificado, passando despercebidas outras eventuais alterações concomitantes e, finalmente, rapidez pelo fato de, em poucas horas, ter-se um resultado. Já, na citogenética clássica, após a cultura, levam-se alguns dias para proceder à análise de 20 metáfases. As desvantagens resumem-se ao fato de não ser possível a identificação de outras alterações eventualmente presentes no cariótipo e à limitação das sondas.⁴ Diversos estudos vêm sendo feitos demonstrando a possibilidade de detecção através do FISH de populações menores de células clonais, nem sempre perceptível pelo cariótipo clássico.⁴⁻⁶ Indubitavelmente, torna-se uma ferramenta a mais no diagnóstico e na detecção de clones residuais pós- terapia [5].

A primeira geração de sonda comercial disponível para FISH foi montada de modo a se obter um sinal, por exemplo, vermelho (pode ser vermelho ou verde conforme o fornecedor), para o gene ABL e um sinal verde (ou vermelho, se o outro foi verde) para o gene BCR. Assim, em uma célula normal seriam visualizados quatro sinais separados, dois verdes e dois vermelhos. E, em uma célula com Ph seriam observados um sinal verde e um vermelho separados além de um sinal amarelo (ou verde e vermelhos juntos) indicando a fusão dos genes BCR/ABL.

Como há a possibilidade de os sinais do BCR a ABL estarem apenas lado a lado e não serem necessariamente rearranjados pode-se observar, em indivíduos normais, uma porcentagem de células contendo falsa fusão. Portanto, cada laboratório deve padronizar um nível de referência acima do qual passa-se a considerar a amostra como positiva. Na nossa experiência pessoal esse nível é 10%.⁷ A segunda geração de sondas foi moldada para tentar ultrapassar esse inconveniente de falso positivo. Foi desenhada de tal modo que houvesse uma marcação extra para o restante do ABL que não foi translocado. Assim, há um sinal em verde para o BCR, outro vermelho para o ABL e no caso de rearranjo BCR/ABL, um sinal de fusão amarelo, além de um sinal extra menor, em vermelho, indicativo do restante do material do ABL que permaneceu no 9. Com isso, só são computadas como tendo rearranjo as células que apresentarem a fusão juntamente com o sinal extra remanescente no 9. Desta forma a mera justaposição geográfica de sinais não é mais computada como fusão e há uma diminuição significativa da falsa positividade.

A terceira geração de sonda, a chamada de dupla fusão, é uma sonda maior que as demais e foi montada de modo a apresentar um sinal verde para o BCR, outro vermelho

para o ABL e dois sinais de fusão verde-vermelhos ou amarelos, tanto indicando o rearranjo BCR/ABL no 22, como seu inverso, o restante do material do ABL com o restante do BCR no derivado 9. Com isso, a taxa de falso positivo é reduzida a próximo de zero, resultando em alta especificidade e sensibilidade e, conseqüentemente, permitindo quantificar doença residual. Hoje, a sensibilidade desse tipo de sonda, conforme a quantidade de células contadas, vem sendo comparada ao RT-PCR.⁸ Graças a essas sondas que marcam sinal extra ou dupla fusão, percebeu-se que alguns pacientes apesar de, sabidamente terem o Ph, apresentavam ausência do sinal extra ou da dupla fusão. Estudos mais pormenorizados demonstraram que cerca de 10 a 20% dos pacientes podem apresentar deleção da região proximal dos genes ABL ou BCR onde essas sondas maiores se ligam e emitem o sinal extra ou duplo. Assim, fenômenos adicionais à translocação estariam presentes e logo se evidenciou que talvez estivessem associados a pior prognóstico.^{9- 11} Fica evidente que fenômenos genômicos adicionais ao Ph ocorrem nessa moléstia e que há necessidade de diversos estudos para entendê-los e elucidá-los.

O RT-PCR hoje disponível, seja qualitativo ou semi-quantitativo, tem sido extremamente útil na identificação da presença ou ausência de doença, porém deixa de fornecer algumas informações importantes no manuseio dessa patologia.

A grande promessa, ainda não disponível em muitos centros, é o PCR em tempo real que permite quantificar a doença residual de forma bastante sensível.

Trabalhos futuros demonstrarão seu valor e indicações.

Em resumo, sem dúvida que a simples substituição de um teste por outro mais novo ou mais sensível é bastante atraente, mas diante do exposto nota-se que o cariótipo ainda ocupa lugar de destaque ao diagnóstico não só para determinar a presença do Ph, mas de variantes ou alterações adicionais. Também, em determinados momentos no monitoramento da doença o cariótipo pode ser importante para revelar alterações evolutivas adicionais. Ainda no acompanhamento, se há mielossupressão evidente, pode-se ter dificuldade em obter metáfase e aí entra o FISH como alternativa. Porém, deve-se saber qual era o padrão de hibridação do FISH ao diagnóstico, pois variações nesse padrão podem estar presentes ad initio e não significar apenas ausência de fusão, ou surgirem no decorrer da moléstia e indicar progressão.

REFERENCIAS

1. Maserati E, Pasquali F, Peretti D.: Different break-point in Philadelphia variant translocation and in constitutional and sporadic translocations. *Ann Hum Genet* 1986 50:153-162.
2. Chauffaille MLF, Perroud PR, Catelani ALM, Obelar MRE, Kusagari N, Abe KT: Leucemia mielóide crônica com cromossomo Phialdelphia variante: relato de 3 casos. *NewsLab* 1999 7(37):58-60.
3. Reddy KS, Sulcova V. A FISH study of variant Philadelphia rearrangements. *Cancer Genet Cytogenet* 2000 118: 121-131.
4. Chauffaille MLLF, Romeo M, Kerbauy J: O papel da citogenética e do FISH nas leucemias agudas. *Laes Haes* 1997 109:114-8.
5. Anastasi J, Feng J, Le Beau M, Larson R, Rowley JD, Vardiman JW: Cytogenetic clonality in SMD studied with FISH : lineage, response to growth factor therapy and clone expansion. *Blood* 1993 81(6): 1580-5.
6. Varella-Garcia M: Assessing residual leukemia through FISH. *Genetics and Mol Biol* 1998 21(3): 323-7.
7. Chauffaille MLLF, Oliveira JSR, Romeo M, Kerbauy J: FISH for BCR/ABL in CML after bone marrow transplantation SPaulo *Med Journ* 2001 119(1):16-8.
8. Dewald G, Wyatt W, Juneau A, Carlson R, Zinmeister A, Jalal S, Spurbeck J, Silver R: Highly sensitive fluorescence in situ hybridization method to detect double BCR/ABL fusion and monitor response to therapy in CML. *Blood* 1998 91(9):3357-3365.
9. Sincalir P, Nacheva E, Leversha M, Telford N, Chang J, Reid A, Bench A, Champion K, Huntly B, Green A Large deletions at t(9;22) breakpoint are common and may identify a poor prognosis subgroup of patients with CML. *Blood* 2000 95(3):738-44.
10. Kolomietz E, Al-Magharabi J, Brennan S., Karaskova J, Minkin S, Lipton J, Squire J. Primary chromosomal rearrangements of leukemia are frequently accompanied by extensive submicroscopic deletions and may lead to altered prognosis *Blood* 2001 97(11):3581-88.

11. Huntly B, Reid A, Bench A, Campbell L, Telford N Shepherd P et al Deletions of the derivative chromosome 9 occur at the time of the philadelphia translocation and provide a powerful and independent prognostic indicator in CML Blood 2001 98(6):1732-8.

LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES AUMENTAN EL RIESGO DE CÁNCER EN PORTADORAS DEL HPV



Dr. Víctor Moreno

Investigador del Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer, Institut Catala d'Oncologia.

Ultimo trabajo publicado: *Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study*, The Lancet 359(9312):1085-1092, 2002.

Barcelona, España (**especial para SIIC**)

El **doctor Víctor Moreno** dirigió una investigación en la cual se mostró que el uso a largo plazo de anticonceptivos orales incrementa el riesgo de padecer cáncer de cuello uterino, en mujeres infectadas por el HPV. Además, advirtió, "este estudio no brinda suficiente información para establecer si tras el cese del uso de anticonceptivos orales el riesgo desaparece".

El trabajo del **doctor Moreno** y su equipo se basó en los datos obtenidos por la International Agency for Research on Cancer (IARC) en diez países. En cada caso, se incluyeron mujeres que presentaban carcinoma cervical invasivo o carcinoma in situ, cuyos antecedentes fueron comparados con los de mujeres sin patologías tumorales. El análisis se restringió a las pacientes que presentaban además una infección por HPV.

Los resultados mostraron, según informó este investigador, que las mujeres que habían utilizado anticonceptivos orales durante menos de cinco años no presentaban un riesgo significativamente diferente de padecer cáncer que las que nunca lo habían hecho. Sin embargo, el riesgo relativo fue de 2.82 entre las que habían recibido estos fármacos durante cinco a nueve años, y de 4.03 para quienes los habían recibido durante más de diez.

El **doctor Moreno** explicó estos resultados en su diálogo exclusivo con **SIIC**. El experto es autor de numerosos trabajos científicos sobre oncología, publicados en revistas como The Lancet, New England Journal of Medicine, Cancer Causes and Control y Gaceta Sanitaria, entre otras.

SIIC: Doctor Moreno, ¿podría describir el estudio multicéntrico de la International Agency for Research on Cancer (IARC), a partir de cual realizaron ustedes este análisis?

Dr. Víctor Moreno: El estudio multicéntrico del IARC consiste en el análisis combinado de una serie de ocho estudios de casos y controles sobre cáncer invasor de cuello uterino realizados en ocho países (Filipinas, Tailandia, Colombia, Perú, Brasil, Paraguay, Marruecos y España), y otros dos estudios sobre carcinoma in situ realizados en Colombia y España.

Estos estudios incluían a 1 853 mujeres con cáncer y 1 916 mujeres sin cáncer que sirvieron de grupo control. El análisis, sin embargo, se ha restringido a las 1 676 mujeres con cáncer (90% de los casos) y 255 mujeres control (13% del total) que eran portadoras del virus del papiloma humano (HPV). Este virus se considera un factor necesario para padecer cáncer de cuello del útero, pues se halla en casi la totalidad de los tumores.

Sin embargo, la infección por el HPV no es suficiente. Muchas mujeres que están infectadas nunca padecen el tumor. Se supone que otros cofactores, entre ellos los anticonceptivos orales, pueden favorecer la aparición del tumor en mujeres infectadas.

Para obtener el mejor control de este factor se optó por un análisis restringido a las mujeres portadoras del virus.

Otros factores que se controlaron en el análisis fueron la edad, el país, la edad en la primera relación sexual, el número de compañeros sexuales, el número de embarazos y el número de exámenes por la técnica de Papanicolau hasta un año antes del diagnóstico. Otros factores que se exploraron, y que se consideraron no relacionados, fueron el tabaco, el uso de condón u otros medios anticonceptivos, y la infección por otras enfermedades de transmisión sexual (herpes y clamidia). Toda esta información se obtuvo a partir de entrevistas personales mediante un cuestionario estandarizado, igual en todos los países.

Los resultados principales del estudio indican que el uso de anticonceptivos orales durante menos de 5 años no aumenta el riesgo de padecer cáncer de cuello del útero, sin embargo, el uso durante 5 a 9 años casi triplica el riesgo, y el uso durante más de 10 años lo multiplica por 4 respecto a las mujeres que nunca han usado anticonceptivos orales. Estos resultados fueron homogéneos entre países, y no difirieron de manera importante entre los estudios de cáncer invasor y carcinoma in situ. Al tener en cuenta otras variables relacionadas con el consumo prolongado, como la edad de inicio del consumo, el tiempo desde el primer consumo o el tiempo desde el último, no se modificaron los resultados. Este estudio no tiene suficiente información para establecer si tras el cese del uso de anticonceptivos orales el riesgo desaparece.

SIIC: ¿Qué evidencias previas existen en la bibliografía médica acerca de la relación entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer cervical?

V.M.: La relación entre el uso prolongado de anticonceptivos orales y cáncer cervical se conocía desde hace tiempo. Un metaanálisis publicado en 1992 por el equipo del doctor Delgado Rodríguez en el Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica ya informaba un riesgo de aproximadamente el doble para las mujeres que habían tenido un uso prolongado de anticonceptivos orales.

La monografía de la IARC de 1999 también presenta una revisión exhaustiva de la literatura hasta el momento. La conclusión de esta monografía era, sin embargo, que los estudios realizados hasta la fecha apenas habían tenido en cuenta el HPV en el análisis y, dada la importancia del virus en la etiología del cáncer cervical, no podía descartarse que el riesgo observado para los anticonceptivos orales fuese el resultado de un ajuste insuficiente. Este estudio, en el que se ha restringido el análisis a las mujeres infectadas por el virus, muestra que el riesgo puede ser mayor de lo esperado por los análisis anteriores.

SIIC: ¿Qué mecanismo determina el aumento del riesgo dado por el uso de anticonceptivos orales?

V.M.: El mecanismo por el que los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de padecer cáncer cervical es desconocido. Pensamos que se trata de un efecto en la progresión del tumor iniciado por el virus, pues el uso prolongado de estos fármacos no altera la probabilidad de infectarse por el virus en estas poblaciones.

Son necesarios estudios de biología fundamental para dilucidar por qué los anticonceptivos orales modifican el efecto del virus.

SIIC: ¿Por qué cree que el riesgo aumentado se observa solamente con el uso a largo plazo?

V.M.: Parece que es necesario una exposición prolongada a hormonas para que el cáncer se desarrolle. El riesgo asociado a una paridad elevada, al igual que al consumo prolongado de anticonceptivos orales, es consistente. Exposiciones más cortas podrían no ser suficientes para aumentar el riesgo.

SIIC: A partir de estos resultados, ¿qué controles deberían realizarse las pacientes que toman anticonceptivos orales, y con qué frecuencia?

V.M.: Es fundamental que las mujeres acudan regularmente a los programas de rastreo de cáncer cervical.

En caso de utilizar anticonceptivos orales, esta medida preventiva es mucho más importante. Hay que tener en cuenta que las poblaciones que han participado en este estudio no cuentan, en general, con programas organizados de rastreo. Ello probablemente ha permitido valorar el riesgo real de los anticonceptivos orales.

En otras poblaciones donde el rastreo está mejor organizado, como Inglaterra, no se ha encontrado un aumento de riesgo. Es probable que una detección precoz de las lesiones cervicales permita evitar la aparición del cáncer en la mayoría de los casos. Las mujeres no infectadas por el HPV probablemente están a salvo de padecer este cáncer, y en ellas los períodos entre exámenes de rastreo podrían espaciarse, pero esto está en estudio en la actualidad.

SIIC: ¿Qué otros aspectos de este tema cree que deberían estudiarse en el futuro?

V.M.: Este estudio no ha permitido diferenciar si los anticonceptivos orales basados en preparados inyectables de progestágenos tienen también un riesgo elevado. Algunos estudios no han encontrado un riesgo elevado para estos preparados. Nuestro cuestionario no permitió diferenciar el tipo de anticonceptivo utilizado, y solo sabemos que en los países participantes el uso de preparados inyectables era minoritario.

Otro tema, ya mencionado, es dilucidar si el efecto desaparece al cesar la exposición. En nuestro estudio el riesgo parecía no disminuir, pero el número de mujeres con consumo prolongado y que lo hubiesen cesado hace tiempo era muy escaso. Pensemos que los anticonceptivos orales sólo tienen 40 años de historia.

El riesgo de padecer cáncer de cuello uterino luego de la infección por HPV aumenta en las mujeres que utilizan anticonceptivos orales, de acuerdo con las observaciones del doctor Moreno. Los mecanismos exactos que subyacen a esta asociación aún deben ser determinados.