

ARCHIVOS ANDALUCES DE CANCEROLOGIA

III Epoca, Número 4
Octubre 2.000

DIRECTOR

Dr. D. Antonio Duque Amusco

REDACTOR JEFE

Dr. D. Juan José Bretón García

EQUIPO DE REDACCIÓN

Dr. D. J. Luis García Puche
Dr. D. E. Murillo Capitán
Dr. D. J.A. Virizuela Echaburu

SECRETARIO

Dr. D. Pedro Pastor Gaitán

CONSEJO EDITORIAL

Dr. D. E. Alba Conejo
Dr D. J. Amérigo Navarro
Dr. D. E. Aranda Aguilar
Dr. D. J. Belón Carrión
Dra. D^a E. Blanco Campanario
Dr. D. M. Codes M. de Villena
Dr. D. L. Errazquin Sáenz de Tejada
Dr. D. R. González Cámpora

Dr. D. C. Iturrate Vázquez
Dr. D. A. Martínez Sahuquillo
Dr. D. A. Matilla Vicente
Dr. D. J. A. Moreno Nogueira
Dr. D. V. Pedraza Muriel
Dr. D. A. Rodríguez-Antúnez
Dr. D. E. Stiefel Barba
Dr. D. M. Vidarte Zabala

SUMARIO:

EDITORIAL: LOS REGISTROS DE CÁNCER EN ESPAÑA

Carmen Martínez García. Registro de Cáncer de Granada

ORIGINALES:

WHAT IS THE VARIABILITY OF THE PRE-OP VOLUME STUDY AND THE OPERATIVE VOLUME STUDY FOR PLANNING LDR PROSTATE BRACHYTHERAPY?

Andrew O'Leary, Rodney Ellis, Martin Resnick, Michael Samuels, Antonio Antunez.

ULTRASOUND GUIDED INTRAUTERINE TANDEM PLACEMENT

Andrew W. O'Leary, D.O., Peter G. Rose, M.D., Michael Rodríguez, M.D., Donald C. Shina, M.D., Huong Pham, M.D., Timothy J. Kinsella M.D.

MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS. TOMA DE UNA DECISIÓN SOBRE UN TRATAMIENTO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

Enrique de Ramón Garrido

REVISIONES- PONENCIAS DE CONGRESOS

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Rafael Trujillo Vilchez

MARCADORES TUMORALES EN EL CARCINOMA DE PROSTATA

Pedro Pastor Gaitan. Manuel Chaves Conde

CASOS CLÍNICOS:

TUMOR DE ASTKIN: A PROPÓSITO DE UN CASO EN UN VARÓN DE 43 AÑOS.

C. Mesa , J.A.Gonzalez , J.A.Sanchez , M.Portillo ,D.Muñoz , L.Errazquin

PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR: ASPECTOS CLINICOPATOLOGICOS Y HALLAZGOS EN RADIOLOGIA SIMPLE, TC Y RM.

Rubí Irene, Sánchez-La Fuente Josefa, Solbes Ramón, Valenzuela Miguel, Escaño Antonio

DE INTERÉS.....

ESTADÍSTICAS VITALES: DISTRIBUCIÓN ESPACIAL Y TENDENCIA DE LA MORTALIDAD POR CÁNCER Y OTRAS CAUSAS. ANDALUCÍA, 1976-1996.

Servicio de información y evaluación sanitaria. Unidad estadística. Sevilla, 1998. Junta de Andalucía

ZONA DE [EXPLOR@CIÓN](#), NOTICIAS DE LA SAC Y VARIOS

EDITORIAL: LOS REGISTROS DE CÁNCER EN ESPAÑA

Carmen Martínez García. Registro de Cáncer de Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada.

A lo largo de este siglo, el envejecimiento de la población y la disminución de la mortalidad por enfermedades infecciosas ha dado lugar a un cambio en los patrones de morbilidad y mortalidad en la población. Actualmente, en Andalucía el cáncer es la segunda causa de muerte, tanto en hombres como en mujeres, tratándose de una enfermedad que se presenta, fundamentalmente, en adultos de edad avanzada. Sin embargo, también algunos cánceres se diagnostican en niños y jóvenes, por lo que el porcentaje de años de vida potencialmente perdidos es muy elevado, cifrándose en torno a un tercio del total de las muertes por todas las causas. Algunos cánceres se pueden prevenir, algunos se pueden detectar precozmente y finalmente, algunos son curables, especialmente los diagnosticados en estadios iniciales.

Todo ello justifica la necesidad de tener un conocimiento pormenorizado de lo que significa esta enfermedad en nuestro medio: magnitud, factores de riesgo, estadios en los que se diagnostica, tratamientos realizados y supervivencia. El papel de los registros de cáncer puede ser fundamental en el conocimiento de todos estos aspectos, y en esa línea, Muir los definía como entidades encargadas de recoger, almacenar, analizar e interpretar los datos sobre personas con cáncer en un ámbito definido; esta definición caracteriza a los registros como estructuras dinámicas.

La información que pueden proporcionar los registros está orientada y limitada por su ámbito. Un **registro de cáncer hospitalario** facilita el conocimiento de las características y el tipo de asistencia recibida por los enfermos de cáncer que acuden al hospital, lo que permite hacer un análisis interno de la actividad del centro y su comparación con la de otros centros de similares características. Todo ello posibilita el establecimiento de medidas orientadas a mejorar la asistencia y a que todos los enfermos, cualesquiera que sean sus características, puedan tener acceso al mejor tratamiento posible. El **registro de cáncer de población** proporciona una visión de la magnitud del cáncer en el área geográfica que abarca, expresada en términos de incidencia

anual, es decir, del número de casos diagnosticados por primera vez cada año entre las personas residentes en un área geográfica determinada y su tendencia en años sucesivos. La confrontación con datos de otros registros pone de manifiesto las diferencias de riesgo que tienen poblaciones de diversos ámbitos geográficos de presentar un cáncer; a partir de esa evidencia se pueden formular hipótesis etiológicas basadas en las diferencias de las características de las poblaciones o de los factores de riesgo a los que estas poblaciones están sometidas. A través de un registro de cáncer de población, también se puede conocer la supervivencia en los pacientes con cáncer residentes en esa área y plantear interrogantes del porqué de las diferencias de la supervivencia observadas entre distintos países e incluso entre regiones dentro del mismo país.

En España, los primeros **registros hospitalarios de cáncer** tienen más de dos décadas, encontrándose entre los primeros el del Instituto Nacional de Oncología de Madrid, el del Instituto de Oncología de San Sebastián y el del Hospital de Santa Cruz y San Pablo de Barcelona. Con posterioridad se han desarrollado otros muchos, pero es difícil decir el número de los que realmente cumplen unos requisitos mínimos para ser considerados como tales por lo que se refiere a su aportación al conocimiento de la actividad oncológica del hospital. Esto se debe a que gran parte de ellos se limitan a la información que procede de algún o algunos servicios del hospital o los casos que han recibido una atención sanitaria más completa, lo que dará una visión sesgada de la asistencia prestada en la institución. Algunos de estos registros han publicado datos sobre frecuentación hospitalaria por distintos tipos de tumores, estadios en los que se diagnostican, tratamientos realizados, supervivencia o intervalos de tiempo que transcurren entre los primeros síntomas y el diagnóstico, o entre el diagnóstico y el tratamiento. Teóricamente se trata de una valiosa información que, puesta a disposición de los gestores de los hospitales y de los médicos que tratan a estos pacientes, puede contribuir a una amplia reflexión sobre la adecuación de la asistencia hospitalaria.

Otro registro que, por sus características cabe mencionar, es el **Registro Nacional de Tumores Infantiles**, de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP), creado en 1980 con el objetivo de monitorizar la efectividad

de la asistencia al cáncer infantil, analizando, fundamentalmente en términos de supervivencia, los resultados del conjunto de hospitales conectados a la SEOP, que aportan información al Registro, estimándose su cobertura media actual en torno al 75 % de los niños diagnosticados de cáncer en España.

Los **registros de cáncer de población** tienen una amplia tradición en España, y el más antiguo de ellos, el Registro de Cáncer de Zaragoza, ha cumplido casi 40 años. Actualmente, el conjunto de estos registros de los que existen datos de incidencia abarca aproximadamente un 24% de la población española. Esta situación es similar a la de países próximos en geografía y cultura, tales como Francia e Italia. Todos ellos están integrados en la Red Europea de Registros de Cáncer (ENCR) y los datos de los más antiguos están incorporados en la base de datos EUROCIM y en la publicación de referencia *Cancer Incidence in Five Continents*¹ que edita periódicamente la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) y cuyo último volumen incluye información sobre la incidencia de 150 registros de cáncer de población de todo el mundo que trabajan con métodos homogéneos, lo que posibilita la comparación de sus resultados. También en una reciente publicación se recoge la incidencia de los 9 registros de cáncer de más antigua creación: Albacete, Asturias, Granada, Mallorca, Murcia, Navarra, País Vasco, Tarragona y Zaragoza, incluyendo además las estimaciones de la incidencia para España y su comparación con las de otros países de la Unión Europea, realizadas por la IARC.

Entre las aportaciones de los registros de cáncer de población españoles cabe mencionar las observaciones sobre las diferencias en la incidencia en relación a los registros de otras áreas del mundo; por ejemplo, ya en la década de los años 70, los datos facilitados por los registros de cáncer de Navarra y Zaragoza mostraban que las tasas de incidencia del cáncer de laringe se encontraban entre las más elevadas del mundo y las de cáncer de cuello de útero entre las más bajas del mundo. La participación posterior en estudios multicéntricos internacionales permitió profundizar en el conocimiento de la asociación entre el consumo de tabaco y alcohol y el riesgo de desarrollar un cáncer de laringe e igualmente de la asociación del cáncer de cuello de útero con el virus del papiloma humano.

Aunque los registros de cáncer de población han estado tradicionalmente orientados a la determinación de la incidencia e investigación etiológica, en la última década, la participación de varios registros de cáncer españoles en el proyecto “*European Cancer Registry-based Study of Survival and Care of Cancer Patients*” (EUROCARE)² ha permitido conocer las importantes diferencias en la supervivencia del cáncer entre distintas áreas geográficas¹. Posteriores estudios, tratando de comprender el significado de estas diferencias, mostraron para algunos tumores, tales como el de mama o el de colon, que el acceso a los servicios sanitarios y el estadio en que se diagnosticaban los pacientes eran los factores fundamentales para explicar estas diferencias.

Estos son ejemplos en los que se plasman las actividades desarrolladas por los registros de cáncer de población o de hospital, en las que ha sido esencial el trabajo continuado de los profesionales de los propios registros y de los centros sanitarios, públicos y privados, que producen y facilitan el acceso a la información; pero hay que tener en cuenta que el mantenimiento de los registros es costoso y que su existencia ha sido posible gracias a las instituciones en cuyo marco se han desarrollado. Por ello sería importante, no sólo saber cuántos registros existen sino, conocer su utilidad y definir cuántos registros serían necesarios para responder a las cuestiones que la Administración Sanitaria o la Comunidad Científica tengan planteadas. Para ello se debería partir de dos amplias preguntas:

- ¿Qué han aportado los registros de cáncer en España al conocimiento de la historia natural del cáncer, a la mejor definición de grupos de alto riesgo, a la evaluación de las actividades de detección precoz, al conocimiento más pormenorizado de la atención que reciben los enfermos o de los resultados finales de la asistencia.
- ¿Se han traducido estos conocimientos en el establecimiento de medidas orientadas a iniciar cambios en las políticas sociales o sanitarias encaminadas a promover actividades de prevención del cáncer, a mejorar el acceso a los servicios y su calidad, y en definitiva a lograr una mayor equidad en la atención a los enfermos?

La respuesta a estas preguntas, seguida del análisis de las limitaciones que han tenido los registros de cáncer para su desarrollo y buen funcionamiento, permitiría establecer planes de trabajo que contribuirían a una mayor utilidad de la información generada por los registros, a una mejor utilización de los recursos y con ello a una mejor atención y calidad de vida de los enfermos de cáncer.

Bibliografía

- 1.- Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J, (eds). Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VII. IARC Scientific Publ. No. 143. Lyon: IARC, 1997.
- 1 Berrino F, Capocaccia R, Estève J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, et al. (eds). Survival of Cancer Patients in Europe: the EURO CARE-2 Study. IARC Scientific Publ. No. 151. Lyon: IARC, 1999.

WHAT IS THE VARIABILITY OF THE PRE-OP VOLUME STUDY AND THE OPERATIVE VOLUME STUDY FOR PLANNING LDR PROSTATE BRACHITHERAPY?

Andrew O'Leary, Rodney Ellis, Martín Resnick, Michael Samuels, Antonio Antunez.
University Hospitals of Cleveland/Case Western Reserve University, Ireland Cancer Center, Department of Radiation Oncology, Department of Urology, Cleveland, Ohio.

Introduction

The number of patients receiving prostate brachytherapy by low dose rate (LDR) interstitial implant as definitive therapy or combined with external beam radiation (EBRT) as a boost continues to increase. As the technology continues to evolve, pre-operative studies assume an even greater role. Probably the most important study is the transrectal ultrasound (TRUS) that is obtained sometime before and just prior to implantation to assess prostate volume and position.

There are several factors that could potentially affect the reproducibility of a volume study. If the operative volume is significantly greater or less than the pre-op volume, then either too few or too many seeds would be ordered and the computer generated plan may need modification or repeated planning intraoperatively.

Methods

Between 2/99 and 12/99, 24 consecutive patients undergoing LDR prostate brachytherapy with or without pre-operative EBRT were treated for localized cancer (none received hormones). Ten of the patients received 45 Gy prior to implant. All volume studies, both pre-op and post-op, were performed by a single investigator with the use of a TRUS without any sedation. A computer-

generate plan was obtained while the patient was either under a general anesthesia or a spinal anesthesia. The difference in the two volume studies and their ramifications were examined.

Results

The median difference between the two volume studies was 4,3 cm³ (13%) with a range of 0 to 22 cm³ (0-32%). The mean difference was also 13%. For the whole group, ten patients (42%) had a difference in their 2 volumes that was greater than 15% (for 5 out of the 10, the difference was >25%). For the 10 patients who received EBRT their median difference was 3,1 cm³ (13% i.e. not different from the group as a whole) with a range of 1.1 to 32%. For the group as a whole, the median time between the 2 volume studies was 45 days with a range of 14 to 138 days. The patient with the longest interval between volume studies had only a 0,9% (1.7 cm³) difference. In terms of initial prostate volume, for those who had a volume between 19,8 and 34.0 cm³. Their mean difference between the 2 studies was 12,5%. For those with an initial volume greater than 35 cm³ their mean difference was 12,4%. As a result of the significant difference in the 2 obtained volumes, 25% of the plans were either totally replanned in the operating room or done using fluoroscopic assistance without a preplan.

Conclusion

In our retrospective study, we found that 25% of our plans were unacceptable due to a greater than 20% difference in the 2 volumes. The number of days elapsed between the 2 studies, the use of EBRT and the initial

prostate volume did not significantly influence the difference in the 2 volumes. While we were able to overcome the differences with the use of intraoperative planning by using a portable planning computer and the Mick Applicator, the issue of reproducibility is much more important for the preloaded implant techniques. Since we did not sedate our patients during the pre-op study, possible discomfort could have affected the outcome since they were always sedated at the time of the preoperative study.

Although a general anesthetic is not warranted at the time of the pre-op volume study, we propose that a mild sedative/narcotic may be able to improve the reproducibility of the 2 studies. Further research is warranted to determine whether or not our proposal would improve the variability of the 2 studies.

ULTRASOUND GUIDED INTRAUTERINE TANDEM PLACEMENT

Andrew W. O'Leary, D.O., Peter G. Rose, M.D., Michael Rodríguez, M.D.,
Donald C. Shina, M.D., Huong Pham, M.D., Timothy J. Kinsella M.D.

Department of Radiation Oncology and Department of Gynaecologic Oncology, Ireland
Cancer Centre/University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio.

Correspondence: Dr. Andrew W. O'Leary, University Hospitals of Cleveland, Department of
Radiation Oncology, Bolwell B200, Cleveland, Ohio 44107.

Abstract

Purpose: To determine the need for ultrasound assistance in intracavitary brachytherapy application in advanced cervical cancer.

Methods and Material: We retrospectively analysed patients treated for advanced cervical carcinoma between December 1992 and January 1998 who were treated with external beam irradiation followed by intracavitary brachytherapy guided intrauterine tandem placement.

Results: Fifty patients with stages IIB-IVA cervical cancer were treated with LDR intracavitary brachytherapy at our institution. Seventy-eight percent of this group had Stage III, 16% Stage IIB and 6% stage IVA disease. Ultrasound was required in 18% (9/50) of the patients. Eighty-nine percent (8/9) of this group had stage III disease while the other patient had stage IVA disease. The survival of the patients that required ultrasound was not significantly different from those that did not need ultrasound assistance ($p = 0.88$)

Conclusion: Ultrasound equipment should be readily available when attempting placement of an intrauterine tandem for stages IIB and IVA cervical carcinoma. The need for ultrasound does not appear to be a poor prognostic indication.

Key words: Advanced cervical cancer, intracavitary brachytherapy, ultrasound.

Resumen

Objetivos: Determinar la necesidad de asistencia ecográfica en la aplicación endocavitaria de braquiterapia en cáncer cervical avanzado.

Material y Métodos: Hemos analizado retrospectivamente pacientes tratados por cáncer cervical avanzado entre diciembre de 1992 y enero de 1998, tratados con radiación externa seguida de braquiterapia con colocación intrauterina guiada.

Resultados: Cincuenta pacientes con estadios IIB-IVA fueron tratados con radiación de baja tasa de dosis (LDR) intracavitaria en nuestra institución. 78 % de este grupo se encontraba en estadio III, 16% estadio B y 6% estadio IV A. Se precisó control ecográfico en 18% de los pacientes (9/50). 89% de este grupo (8/9) se encontraba en estadio III, y el paciente restante en estadio IV.

La supervivencia de los pacientes que requirieron ecografía no fue significativamente diferente de los que no la requirieron. ($p = 0,88$).

Conclusión: El equipo de ecografía debe estar fácilmente disponible cuando se intenta braquiterapia en cáncer cervical. La necesidad de su empleo no parece ser un índice de peor pronóstico

Palabras clave: Cáncer cervical avanzado, braquiterapia intracavitaria, ecografía.

Introduction

Brachytherapy is essential in the radiotherapeutic management of advanced cervical cancer. The patterns of care study demonstrated that the use of intrauterine radiation was associated with a significantly improved survival, as well as reductions in recurrences and treatment related complications¹. Additionally, its use was the only treatment factor associated with improved pelvic control¹. Low dose rate brachytherapy (LDR) is the form of brachytherapy used in approximately 90% of the cases of cervical carcinoma³. Regardless of which form of brachytherapy is used, the need for implanting an intrauterine tandem is necessary in most cases.

Occasionally, because of patient anatomy and/or tumor bulk, difficulty may arise while attempting to find the cervical os, or while trying to sound the uterus^{1,2}. Additionally, a concern for possible uterine perforation during tandem placement may encourage obtaining an intraoperative ultrasound consult. Uterine perforations are not common but have been reported to occur between 2-10% of the brachytherapy applications for cervical cancer^{4,5,6}.

In the current study we evaluated the frequency with which ultrasound assistance was required in intrauterine tandem placement for advanced stage cervical carcinoma patients. We also wanted to determine whether the need for ultrasound was an adverse prognostic factor.

Material and Methods

We retrospectively reviewed all cervical carcinoma patients with stages IIB or greater disease extent who were treated with intracavitary brachytherapy at the University Hospitals of Cleveland (Ireland Cancer Center), between December 1992 and January 1998. All of the patients were treated with pre-operative external beam radiotherapy to 45 -50.5 Gy followed by one or two LDR applications. The majority of our patient population received two tandem placements. A Radiation Oncologist and a Gynecologic Oncologist jointly performed the implantation of a Henschke device in the operating theatre under sterile conditions. Our practice has been to attempt intrauterine tandem placement initially without the use of ultrasound. In cases where tandem placement could not be safely performed, we used an ultrasound for guidance. The patient's charts as well as operative notes were obtained and retrieved with respect to whether or not ultrasound was needed to successfully implant each patient. An analysis of the survival of patients requiring ultrasound assisted brachytherapy compared to the patient not requiring ultrasound assistance was performed with Mantel-Cox statistics using BMDP (BMDP Statistical Software, Inc., Los Angeles, CA).

Results

Between December 1992 and January 1998 there were 68 patients with cervical carcinoma stages IIB and greater seen at our institution. Eighteen patients out of the 68 were seen for palliative irradiation and or chemotherapy. The remaining 50 patients received at least one intracavitary implant and they

make up the population that we evaluated for the need of ultrasound assistance. The range for follow up is 7 month to 63 months.

The majority of the patients had squamous cell carcinoma (82%) and the remaining patients had either adenocarcinoma (12%) or adenosquamous histology (6%). (Table I). In terms of the patient's stage distribution, 8 (16%), 1 (2%), 38 (76%) and 3 (6%) respectively had Stages IIB, IIIA, and IVA (Table I).

We found that ultrasound was used to assist in sounding the uterus and in implanting the brachytherapy tandem in 9/50 (18%) of our patients. Seven of the nine patients (77,8%) that required ultrasound were stage IIB, while the other two cases were stage IIIA and IVA respectively (Table II). The group of patients who required ultrasound had an overall survival of 77,87%, while those who did not require ultrasound had an overall survival of 68,3%, which was not significantly different ($p = 0.88$) (Table III and Figure 1).

Discussion

Twenty-six percent of patients with cervical cancer present with locally advanced disease that is not amenable to surgery as the primary treatment¹. This is more common in the Black Americans than Caucasians, 53% and 39% respectively. According to the Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Guidelines, the treatment of choice¹ for most patients with Stage IIA disease and all patients with stages IIB, IIA, IIIA cervical carcinoma is radiation therapy, which includes brachytherapy and external beam radiation¹. Intracavitary brachytherapy plays an important role in the primary radiation treatment of stages IIB and greater cervical cancer. It is well known that a

correctly placed intracavitary system provides the best possible treatment as well as keeping complications to a minimum².

The use of ultrasound to assist implanting intracavitary brachytherapy was first published in 1978 by Brasho et al¹. In 1984, Granai et al² described the advantage in using ultrasound to assess tandem position in the post-op setting. These advantages included cost, speed, access, accuracy and lack of cell dispersion. Granai et al evaluated the use of intraoperative real-time ultrasound during tandem implantation¹. In their prospective study, they found that ultrasound was able to provide an excellent visual confirmation of tandem placement in “even in the most difficult case”. A two-part, follow-up study was performed in 1990⁴. In the first part of this analysis, postoperative ultrasound was used to diagnose mal-placement of intrauterine tandems. It was found that 34% of the tandem placed in the study group of 50 patients, were suboptimal and that the uterus was perforated in 11% of these patients. They therefore concluded that ultrasound changed their clinical management in 42% of these cases and that their uterine perforation rate compared to those rates (2-10%) presented in previous literature reports^{9, 10,11}. In the second phase of the follow-up study, they evaluated the use of real-time intraoperative ultrasound in 73 consecutive intracavitary placements and were able to accurately place even the most difficult placements. By using ultrasound in this manner, they were able to eliminate malpositioning of the tandem as well as possibly resulting complications such as uterine perforation.

In the present analysis, we sought to determine the need for ultrasound assistance in a selected group of patients with cervical cancer and to determine whether or not their overall survival was affected by this need. We found the

need for ultrasound assistance in only 18% of our cases of locally advanced cervical cancer we treated with intracavitary brachytherapy. All of the patients who required ultrasound assistance had disease that was greater than or equal to stage III with the majority (77.8%) being stage IIIB. We also did not find a statistically significant difference in overall survival between those that required ultrasound vs. those who did not.

Based on our analysis, we feel that intraoperative ultrasound can be a very useful tool for the proper and safe implantation of intrauterine tandems, especially in patients with Stage III and greater cervical carcinoma. If clinical findings warrant its use, this study revealed that patient survival was not adversely affected because of the need for intraoperative ultrasound.

Nota del Editor: En la fecha de la elaboración de este estudio, no se había publicado el estudio de Morris et al (*NEJM, Abril de 1999, Vol. 340, N° 15, 1137-1143*) tras el que se ha comenzado a considerar como "standard" la combinación de Quimio y Radioterapia para estadios III a IVA del cáncer de cérvix uterino, por lo que los autores no lo mencionan. Dado que el objetivo principal del estudio era evaluar la necesidad del uso rutinario de la ecografía en la radioterapia intracavitaria, se ha respetado el artículo original en su integridad, en vez de solicitar a los autores la reelaboración del mismo.

Tabla I. Características (50 pacientes)

Edad	
Mediana	57 años
Oscilación	31 – 82
Histología	
Escamoso	82 % (41/50)
Adenocarcinoma	12 % (6/50)
Adenoescamoso	6 % (3/50)
Estadio	
IIB	16 % (8/50)
IIIA	2 % (1/50)
IIIB	76 % (38/50)
IVA	6 % (3/50)

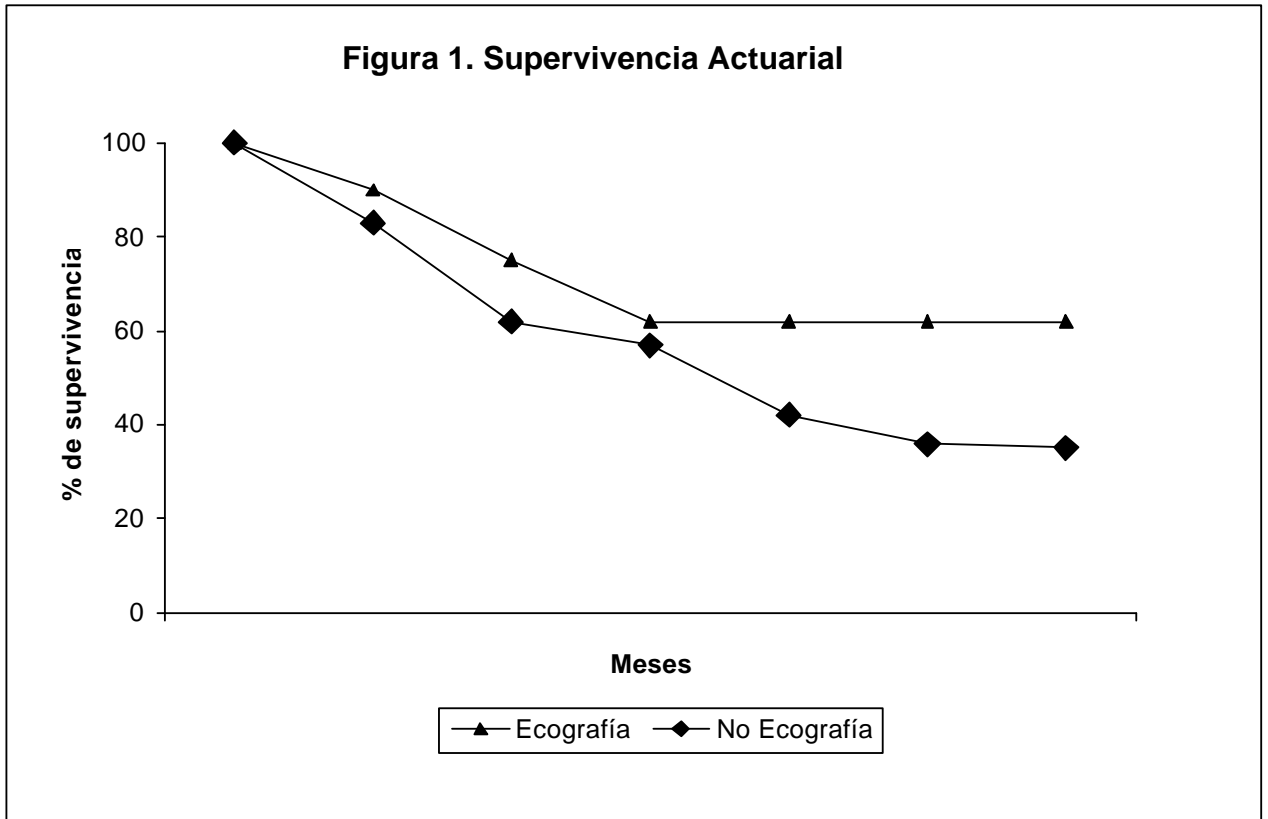
Tabla II. Pacientes que precisaron ecografía según estadio

Estadio	Nº de pacientes
III B	7/9 (77.8%)
III A	1/9 (11.1 %)
IV A	1/9 (11.1%)

Tabla III. Supervivencia de los pacientes

Pacientes que precisaron ecografía	77.8% (7/9)
Ídem que no la precisaron	68.3% (28/41)

P = 0.88 (Método de Mantel-Cox)



Los pacientes que requirieron ecografía (9/50) tuvieron una probabilidad de supervivencia de 77,8% (9/7), mientras que para los que no la precisaron fue de 68,3 % (28/41); $p = 0.88$.

Bibliografía

- 1 Coia L, Won M, Lanciano R, Marcia, VA, Martz K, Hanks G. The pattern of care study for cancer of the uterine cervix. Results of the second national practice survey. *Cancer* 66:2451-2556, 1990
- 2 Brascho DJ, Kim RY, Wilson EW: Use of ultrasound in planning intracavitary radiotherapy of endometrial cancer. *Radiology* 129: 163-7; 1978
- 3 Granai CO, Doherty F, Allee P, Ball HG, Madoc-Jones H, Curry SL. Ultrasound for diagnosing & preventing malplacement of intrauterine tandems. *Obstetrics & Gynecology*, 75: 110-113, 1990
- 4 Eifel PJ, Owen J, Stouffer NO, Hanks GE. Patterns of radiotherapy practice for patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A pattern of care study. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys*, 39: 170, 1997
- 5 Lanciano R, Corn B, Martín E, Schulteiss T, Hogan MW, Rosemblum N. Perioperative morbidity of intracavitary gynecologic brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys*, 29: 967-974, 1994
- 6 SEER Cancer incidence public use data base, 1973- 1994, August 1997, NCI, Bethesda, MD
- 7 Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Guidelines: Cervical cancer. *Oncology* 12: 134-138, 1998
- 8 Fletcher GH. *Textbook of Radiotherapy*, Third Edition, Philadelphia, Lea & Febiger, 1980.
- 9 Granai CO, Allee P, Doherty F, Ball HG, Madoc-Jones H, Curry SL Ultrasound used for assessing the in-situ position of intrauterine tandems. *Gyn Oncol* 18, 324-328, 1984
- 10 Granai CO, Allee P, Doherty F, Ball HG, Madoc-Jones H, Curry SL. Intraoperative real time ultrasound during intracavitary tandem placement. *Obstet. Gyn* 67: 112-114, 1986
- 11 Landis SH, Murria T, Bolden S, Wingo PA. NCI Surveillance, Epidemiology & End Results Program. *CA Cancer J. For clinicians*, 48: 10-11, 1998

MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS. TOMA DE UNA DECISIÓN SOBRE UN TRATAMIENTO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

Enrique de Ramón Garrido. Unidad de Investigación Clínico-Experimental.
Complejo Hospitalario “Carlos Haya” de Málaga.

Correspondencia: ederamon@teleline.es

Caso clínico:

En el Servicio de Urgencias de un Hospital de referencia se recibe a las 20.00 horas a un paciente, varón, de 49 años diagnosticado de cáncer microcítico de pulmón que, encontrándose en el 12º día tras el inicio de uno de los ciclos de su tratamiento quimioterápico, comienza con fiebre de 39.5º C. En la historia clínica y la exploración no hay datos indicativos de sepsis ni foco infeccioso y las determinaciones analíticas muestran buena función renal, Hb, 10.9 g%, plaquetas $57 \times 10^9/L$ y leucocitos totales, $1.5 \times 10^9/L$ con un 10% de neutrófilos. En la radiografía de tórax tampoco hay alteraciones de interés y el MIR de guardia decide ingresar al paciente para iniciar tratamiento empírico con antibióticos por vía intravenosa. El paciente se resiste a ingresar porque le deprime mucho el Hospital y plantea la posibilidad de recibir el tratamiento por vía oral en su casa. Esta actitud no coincide con la práctica habitual del Centro y el Residente consulta con el médico generalista de guardia. Ante la escasez de camas, éste sopesa la posibilidad apuntada por el paciente siguiendo los pasos del método de Medicina Basada en Evidencias.

La pregunta clínica:

En este caso se plantea la siguiente pregunta: ¿Sería igual de eficaz y seguro un tratamiento con antibioterapia empírica por vía oral que por vía intravenosa, con vistas a ahorrarse el ingreso hospitalario, en un paciente con cáncer de pulmón y neutropenia febril secundaria a tratamiento citostático y cuya situación clínica no revista especial gravedad “?

La búsqueda de la literatura:

El médico generalista utiliza la base “Medline” y con los descriptores *neutropenia febril, tratamiento antibiótico y ensayo clínico*, y encuentra dos

artículos recientemente publicados que le parecen interesantes y procede a su lectura^{1, 2}.

Lectura crítica de la literatura:

Como el título de los artículos parece oportuno para el caso que se le presenta, el médico generalista decide leer el resumen de ambos aclarando algunos aspectos dudosos en los apartados de material y métodos. Para ello presta especial atención a los aspectos relativos a la validez de los resultados, su importancia y, por último, su aplicación al caso que le ocupa³ (Tabla 1). De esta manera se integran la habilidad y experiencia del clínico, las mejores evidencias disponibles en la literatura sobre el problema, y los valores y preferencias del paciente con respecto al tratamiento que se le oferta.

¿Son válidos los resultados de estos estudios?

La cuestión en este caso es si los resultados que presentan ambas publicaciones pueden estar sesgados y por tanto no tener valor real. Los sesgos de selección o diagnóstico interfieren en la interpretación de cualquier estudio epidemiológico. Los ensayos clínicos controlados aleatorizados y enmascarados están protegidos frente a dichos sesgos. De hecho se considera que estos estudios son los de mayor nivel de jerarquía en la escala de las evidencias.

Asignación aleatoria y enmascaramiento del proceso de aleatorización:

Cuando se procede a una asignación aleatoria de la intervención (en ambos estudios se hace), evitamos sesgos de selección de sujetos con determinadas características favorables o perjudiciales con respecto al beneficio que esperamos obtener del tratamiento que estamos evaluando. Es decir, con la aleatorización conseguimos que ambos grupos de sujetos del estudio, los asignados al tratamiento experimental y aquellos que reciben el tratamiento de control, sean similares con respecto a factores posiblemente confundentes, tanto los conocidos como los desconocidos, de forma que estos se distribuyan de manera homogénea entre ambos grupos del estudio.

En ambos trabajos se aclara que se trata de estudios aleatorizados y además, para mostrar que la aleatorización ha conseguido grupos homogéneos, se incorpora una tabla (Tabla 1) que describe las características de los grupos de intervención (en el primer estudio el tratado con ciprofloxacino y amoxicilina-clavulánico por vía oral frente al tratado con ceftazidima intravenosa y en el segundo estudio una pauta oral similar frente a ceftriaxona más amikacina, también intravenosas). La inspección de las tablas de ambos trabajos muestra que tanto las características sociodemográficas como otros factores presuntamente confundentes se presentan con características similares en ambos grupos.

En el segundo estudio también se aclara que la aleatorización se realizó de forma centralizada y en ninguno de los dos parece que los clínicos participantes pudieran prever con anterioridad a la aleatorización el grupo al que podrían ser asignados los pacientes, es decir, los investigadores no tenían forma de saber por anticipado a que grupo podía quedar adscrito un sujeto antes de su aleatorización.

Seguimiento suficientemente prolongado y completo:

Otro punto importante en un estudio de cohortes – al fin y al cabo, un ensayo clínico controlado no es otra cosa es un estudio de seguimiento de una cohorte- es que los sujetos se sigan durante un periodo suficiente como para valorar correctamente la consecuencia o resultado de la intervención que nos interesa. Los sujetos que están recibiendo el tratamiento experimental pueden ser retirados del estudio precisamente por haber presentado complicaciones derivadas del tratamiento, por lo que el hecho de que estos sujetos no sean seguidos puede hacer parecer más favorable a dicho tratamiento. Una buena actitud en el caso de que haya sujetos perdidos es llevar a cabo un análisis de sensibilidad, de forma que todos los sujetos perdidos del grupo de mejor evolución se consideren como “no curados” (no han presentado el evento que queríamos evitar con el tratamiento) y los perdidos del grupo de peor evolución como “curados”; si los resultados favorables al primer grupo se mantienen, podríamos aceptar la conclusión a pesar de las pérdidas. No obstante, en general, no es razonable aceptar pérdidas mayores del 20% de los sujetos de un estudio.

En ambos estudios se indica que “los pacientes fueron hospitalizados hasta que se resolvieron la fiebre y la neutropenia”, lo que sucedió en unos pocos días y parece un tiempo adecuado para valorar la evolución de una neutropenia febril. Por otra parte, tampoco nos indican que hubiera pérdidas de seguimiento en ninguno de los dos estudios.

Análisis por intención de tratar:

El análisis por “intención de tratar” significa que todos los sujetos del estudio fueron analizados en el grupo de intervención al que habían sido asignados en el proceso de aleatorización, con independencia de que hubieran o no cumplido de forma correcta el tratamiento. De esta manera queda garantizada el mantenimiento de la aleatorización (homogeneidad de los grupos de intervención, como se ha indicado antes) y por otra parte, los resultados del estudio tienen más sentido de efectividad -se parecen más a la vida real- que de eficacia -las condiciones más controladas de un estudio experimental-.

La otra forma de analizar la situación sería “por tratamiento” o “por protocolo”, de forma que sólo aquellos sujetos que han realizado correctamente el tratamiento asignado se consideran para el análisis. Esta forma de análisis traduce la eficacia del tratamiento (en situación de mejor control), así como la diferencia mínima esperable entre las dos formas de actuación evaluadas. No obstante, debe recordarse que los pacientes, en general, no dejan de seguir un tratamiento por causas banales, sino que esta circunstancia suele estar relacionada con situaciones que tienen que ver con el evento que interesa medir como resultado de la intervención, ya sea en términos de eficacia (beneficio del tratamiento) o de seguridad (complicaciones o efectos adversos del tratamiento).

En el primer estudio no se aclara si el análisis se hizo por intención de tratar. El segundo estudio aclara que se hizo un análisis por intención de tratar y también un análisis “por protocolo” (sólo para aquellos pacientes que presumiblemente tenían una infección y no presentaron violaciones del protocolo de intervención).

Enmascaramiento del estudio:

En la medida en que ni los participantes en el estudio, ni los investigadores implicados, ni aquellos que finalmente analizan los datos, conocen quienes están recibiendo la intervención (el tratamiento experimental) y quienes constituyen el grupo de control (y reciben el placebo o el fármaco de comparación), nos aseguramos de que tanto los sujetos del estudio como los evaluadores no se van a dejar influir a la hora de cuantificar los resultados de dicho estudio. Es decir, el enmascaramiento trata de evitar los sesgos de clasificación o diagnóstico. Esto es importante en la medida en que el evento o resultado que se considera como medida del efecto del tratamiento (“end point” o “outcome”) esté expuesto a dificultades de interpretación. Aquellos eventos que son difíciles de malinterpretar (duros), tales como la muerte, no obligan a un enmascaramiento con tanta necesidad como aquellos otros que más fácilmente se ven influidos por factores extraños (blandos), tal como, la causa de la muerte, la intensidad del dolor, la satisfacción percibida, etc.

Por otra parte, con el enmascaramiento también aseguramos que todos los sujetos del estudio serán atendidos de la misma forma, no haciendo discriminaciones entre ellos por lo que se refiere a otras intervenciones complementarias.

En el primer estudio, ambos grupos recibían tanto la medicación que les había correspondido como un placebo que remedaba el tratamiento, oral o intravenoso, del grupo opuesto, es decir se trataba de un estudio doble ciego. De esta manera, ni los sujetos del estudio ni los clínicos implicados, sabían a que grupo pertenecían los casos. En el segundo estudio no se utilizó placebo para enmascarar a los sujetos del estudio y a los clínicos que evaluaron su situación, es decir se trataba de un estudio abierto, pero se indica que el “análisis fue realizado por un comité revisor cuyos miembros desconocían la asignación de tratamiento de los pacientes”.

¿Son importantes estos resultados válidos de los estudios?

Sólo después de haber considerado como válidos los resultados de los estudios merece la pena seguir leyendo el apartado de resultados para valorar su importancia.

Importancia de los resultados:

La importancia de los resultados se evalúa tanto en términos de eficacia como por los efectos adversos o indeseables de la intervención. Se entiende que los resultados han de tener interés clínico y no meramente significación estadística. Aquí hay que recordar que el interés del clínico va más dirigido hacia evitar o resolver problemas que afecten a la vida diaria del paciente que a “tratar análisis”. En el paciente que estamos atendiendo es más importante evitar que fallezca de una sepsis que acortar el tiempo de duración de la fiebre o el que se necesita para conseguir una cifra de leucocitos en sangre periférica que supere una determinada cifra. Estos dos últimos resultados podrían considerarse como eventos subrogados, relacionados con la posibilidad de “no responder al tratamiento”, pero no necesariamente se puede establecer una relación directa entre ambos.

Una medida muy útil por su aplicación clínica es la reducción del riesgo absoluto (RRA) de presentar el evento o “outcome” que se quiere prevenir. Para poder hacer este cálculo es necesario que el evento se mida como frecuencia de presentación de una variable cualitativa; por ejemplo, frecuencia de muerte o de alta hospitalaria. Una variable cuantitativa también puede expresarse de esta manera, por ejemplo, si hemos calculado el número de meses que tardan en fallecer sujetos con una neoplasia tratados con cierto fármaco quimioterápico, podemos estimar la probabilidad (frecuencia relativa en tanto por uno) de supervivencia en un determinado tiempo o si medimos la cifra de neutrófilos, la probabilidad de alcanzar determinado número de neutrófilos en sangre periférica a los 5 días. La RRA se calcula restando la frecuencia relativa de presentación del evento en los sujetos que actúan como control menos la frecuencia relativa de presentación del evento en los sujetos que reciben el tratamiento experimental. La RRA se calcula con la siguiente fórmula:

$$RRA = FEC - FEE \quad (1)$$

siendo FEC la frecuencia de eventos en el grupo control y FEE la frecuencia de eventos en el grupo experimental.

Otra medida muy útil desde el punto de vista clínico es el Número Necesario para Tratar (NNT). Su cálculo también es fácil, ya que es el inverso de la RRA.

$$\text{NNT} = \frac{1}{\text{RRA}} (2)$$

En el primer estudio, el evento clínico principal que se valoró fue la eficacia del tratamiento empírico, definido como la supervivencia del paciente al episodio febril y la neutropenia sin modificaciones en el régimen asignado y sin evidencia de infección aguda en el momento de la resolución de la neutropenia. Se nos indica que el tratamiento fue ineficaz en el 29% (eficaz en el 71%) de los episodios asignados a la antibioterapia oral y en el 33% (eficaz en 67%) de aquellos asignados al tratamiento intravenoso (tabla 3). La resta de ambos (fórmula 1) permite calcular la RRA = 4% (0.04 en tanto por uno). Si invertimos el resultado (fórmula 2) calculamos el NNT = $1/0.04 = 25$ (suele redondearse al número entero). Este resultado nos indica que por cada 25 pacientes que tratemos con la pauta oral, frente a la intravenosa, conseguiremos que uno de ellos obtenga el beneficio de sobrevivir al episodio febril y la neutropenia sin modificar el régimen asignado y sin evidencia de infección aguda en el momento de la neutropenia.

En el segundo estudio, también el evento principal que se midió fue la tasa de éxito (en nuestro desarrollo nos interesa la tasa de fracaso que es complementaria) del tratamiento empírico (se conseguían diferentes resultados beneficiosos sin cambiar el régimen de tratamiento). En los resultados (tabla 2) indican que el tratamiento oral fue ineficaz en el 20% de los tratados con antibioterapia empírica oral frente al 23% de los tratados con antibioterapia intravenosa. Luego, la RRA es del 3% y el NNT = 33.

Precisión de los resultados:

La RRA y el NNT que hemos calculado son los mejores estimadores de los resultados que se producirían en la población de donde obtuvimos nuestra muestra. No obstante, nuestro interés está en poder generalizar dichos resultados. Para ello hemos de calcular el intervalo de confianza (IC), que suele hacerse al 95%. El IC nos indica el rango de valores donde se encuentra el

verdadero parámetro poblacional sobre la base del estadístico muestral con un determinado nivel de confianza.

Los autores del primer trabajo proporcionan el IC95% de la RRA para el evento principal de valoración de la eficacia que es la supervivencia del paciente al episodio febril y la neutropenia: -8% a +15% (tabla 3). Con este dato podemos verificar que la diferencia del 4% estimada en la muestra del estudio no es significativa desde el punto de vista estadístico, ya que el IC95% (que corresponde a un nivel de error alfa del 5%), atraviesa el valor nulo de una diferencia (la RRA es una diferencia de riesgos), que es el 0. Además podemos apreciar que el verdadero valor poblacional, que hemos inferido por los resultados de la muestra del estudio, puede estar entre -8%, es decir, puede ser más beneficioso el tratamiento intravenoso, y +15%, es decir, puede ser más beneficioso el tratamiento oral. En resumen, un IC95% tan amplio y el hecho de que se atravesase el valor nulo, nos indican que no podemos considerar que haya diferencias entre ambas formas de intervención. Por este motivo puede generar cierta confusión calcular el IC95% del NNT. No obstante, si quisiéramos hacerlo mediante el inverso del IC95% de la RRA, obtendríamos los siguientes resultados: $-1/0.08 = -13$ y $+1/0.15 = +7$.

Si en este mismo estudio consideramos la tasa de fallos del tratamiento empírico que requirieron modificación del tratamiento (tabla 3), la RRA entre la terapia intravenosa y oral es de +19% (32% menos 13%), con un IC95% de +29% a +9%. Dado que para este evento el IC95% no atraviesa el 0, podemos considerar que existe "significación estadística". No obstante, la precisión de la estimación sigue siendo escasa, ya que el IC95% tiene un rango entre 29% y 9%, es decir, nos moveríamos en un 20% inseguridad de nuestras estimaciones. El NNT en este caso sería de 5 (IC95%:3-11).

Por otra parte, el segundo estudio proporciona los IC95% de los riesgos absolutos de ambos grupos de intervención, pero no de la RRA. Indican que "el tratamiento fue eficaz en 80% de los pacientes del grupo con terapia oral (IC95%, 76% a 86%) y 77% de aquellos incluidos en el grupo de tratamiento intravenoso (IC95%, 70% a 83%), con p ajustada de 0.03 que permite rechazar la hipótesis nula establecida de que hay una diferencia mayor del 10% en la tasa de éxitos entre las dos formas de intervención (se trata de un estudio de

equivalencia). Nosotros podemos calcular con facilidad el IC95% de la RRA mediante la fórmula:

$$\text{IC95\% de RRA} = \text{RRA} \pm 1.96 \times \left(\sqrt{\frac{\text{FEC}(1-\text{FEC})}{n_C} + \frac{\text{FEE}(1-\text{FEE})}{n_E}} \right)$$

En este caso,

$$1.96 \times \left(\sqrt{\frac{\text{FEC}(1-\text{FEC})}{n_C} + \frac{\text{FEE}(1-\text{FEE})}{n_E}} \right), \text{ es igual a: } 0.085 \text{ (8.5\%).}$$

En consecuencia, el IC95% de la RRA será $3\% \pm 8.5\%$, es decir, entre -5.5% y 11.5% . De nuevo se atraviesa el valor nulo, lo que indica que no hay diferencias significativas. La menor amplitud del IC95% está relacionada con el mayor tamaño muestral de este segundo estudio. También podemos calcular el IC95% del NNT por la inversa del IC95% de la RRA, es decir, entre $-1/0.055 = -18$ y $+1/0.115 = +9$.

Puede apreciarse que, como sucede en estos dos estudios, cuando no hay diferencia significativa en los resultados de los tratamientos, es decir cuando el IC95% de la RRA atraviesa el 0, el IC95% del NNT no incluye el valor del estimador, lo que parece un tanto absurdo. Para esta situación se han propuesto otras formas de representación, tanto numérica como gráfica⁴

Por último, efectos adversos en ambos estudios tuvieron una frecuencia similar en los dos grupos de tratamiento. En el caso de que un ensayo clínico muestre perjuicios o efectos adversos importantes para el grupo que recibe la intervención o aquel asignado al tratamiento de comparación, podemos hacer cálculos similares a los referidos a la RRA del evento que se mide como resultado del tratamiento experimental. La expresión NNT se sustituye por la de número necesario para dañar (NND), indicando que el número de personas que se necesita tratar, en comparación con los que no se tratan o reciben el tratamiento alternativo, para que se presente un determinado efecto adverso.

¿Pueden aplicarse los resultados válidos e importantes de este estudio, a nuestro enfermo?

Una vez que hemos concluido que los resultados de estos estudios son válidos e importantes, es el momento de integrar nuestra experiencia clínica y

nuestros conocimientos sobre el paciente, junto a los valores, intereses y preferencias de éste, con las evidencias suministradas por el estudio.

Similitudes y diferencias de nuestro paciente con los que se incluyeron en el estudio seleccionado:

Aunque el planteamiento inicial puede ser establecer si nuestro paciente se parece a los del estudio que aporta las evidencias, una forma mejor de aproximar esta situación es considerar si nuestro enfermo es tan diferente de los del estudio como para que no puedan serle aplicados sus resultados. En el apartado de material y métodos de los ensayos clínicos se incluyen los criterios de inclusión y exclusión del estudio, que pueden servirnos inicialmente. Se considera que sólo el 10% de la población cumpliría los rígidos criterios establecidos para participar en los ensayos clínicos, por lo que habremos de ser algo más laxos a la hora de considerar su aplicación a nuestro enfermo. Podemos también obtener información sobre las características de los sujetos incluidos en el estudio por la tabla inicial donde se describen las características de los grupos de intervención (Tabla 1 de ambos estudios). En este caso el paciente que ha motivado nuestra pregunta clínica podría incluirse con bastante facilidad en ambos ensayos. Es un varón de 49 años, con un tumor sólido, que presentaba neutropenia de unos días de duración y que no presentaba otras alteraciones indicativas de infección localizada ni datos de sepsis importante.

Posibilidades de aplicar el tratamiento experimental a nuestro paciente:

En este caso hay pocas dudas de que podamos aplicar la antibioterapia empírica oral a nuestro enfermo. En otras situaciones, el paciente o el sistema pueden no tener disponibilidad de aplicación de una intervención con lo que el problema sería importante.

Valorar el beneficio potencial de la intervención en nuestro paciente:

En este momento debemos considerar cuál será el beneficio (o perjuicio en su caso) que se puede esperar para “nuestro” paciente concreto si le aplicáramos el tratamiento experimental que se ha ensayado en el estudio. La forma más rápida y sencilla es estimar las posibilidades que nuestro paciente

tendría de presentar el evento que queremos evitar. Para ello hemos de utilizar nuestro conocimiento de la situación del paciente y, simplemente, calcular un valor, f , que establezca la mayor o menor probabilidad que tiene nuestro sujeto de presentar dicho evento con respecto al grupo del estudio al que no se aplicó el tratamiento experimental, es decir aquel que recibió la intervención de control. Bastaría dividir el NNT calculado por f y obtendríamos el NNT de nuestro paciente particular.

En el primer estudio, en el que el NNT valía 25, si estimáramos que nuestro sujeto tiene 2 veces más posibilidades de no resolver la fiebre y la neutropenia con el tratamiento antibiótico empírico por vía intravenosa (es decir, tiene doble riesgo de tener problemas por su neutropenia febril), su valor f sería de 2 y su $NNT/f = 13$. Es decir, sólo tendríamos que tratar 13 pacientes como el nuestro con terapia oral empírica frente a la intravenosa para conseguir que uno de ellos resolviera la neutropenia febril sin cambios en el tratamiento. Por el contrario si considerásemos que el paciente tiene la mitad de posibilidades de no resolver su neutropenia febril (es decir tiene la mitad de riesgo de problemas por su neutropenia febril), su valor f sería 0.5 y su $NNT/f = 50$. Es decir, tendríamos que tratar 50 pacientes como el nuestro con terapia oral empírica frente a la intravenosa para conseguir que uno de ellos resolviera la neutropenia febril sin cambios en el tratamiento.

Este último ejemplo se ha desarrollado con intenciones didácticas, aunque en realidad los estudios muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas en términos de eficacia y seguridad entre las dos pautas de antibioterapia empírica. De esta forma, como se ha indicado antes, no tendría sentido considerar los NNT estimados como relevantes, confirmando, de esta forma, lo que se perseguía por parte de los promotores del estudio, que era precisamente demostrar la equivalencia de ambas opciones terapéuticas. No obstante, la utilidad del concepto de IC tiene un sentido que va más allá de la simple significación estadística, que es la opción dicotómica de rechazo o no rechazo de la hipótesis nula de independencia, y el conocimiento de todo el rango del IC puede ser útil para el clínico en su práctica habitual.

Valores, preferencias, expectativas, de nuestro paciente con respecto al tratamiento que se le oferta:

Una vez que hemos concluido que el tratamiento, cuyos resultados se evaluaron en el estudio, puede ser de utilidad en nuestro paciente concreto, queda por establecer si éste ha entendido con claridad dicha utilidad y si estará de acuerdo con los intereses del paciente. Es decir, debemos considerar los valores y preferencias del paciente antes de la aplicación de una intervención, para que, en último extremo, sea el propio enfermo el que decida sobre la cuestión. Es posible que esta idea suponga un cambio importante en la mentalidad de algunos clínicos, pero constituye, como dijimos al principio, una de las bases de este nuevo paradigma que es la MBE. Los mecanismos de para conseguir este objetivo constituyen la base del denominado análisis de decisión clínica, pero se trata de un método complejo y lento. De forma más sencilla y rápida, podemos informar al paciente, verbalmente o con folletos preparados al efecto en situaciones frecuentes, de los beneficios y riesgos del tratamiento (a ser posible en términos cuantitativos), y esperar su respuesta.

En nuestro caso, la situación parece sencilla, porque el propio paciente es quien solicita un tratamiento por vía oral que le exima de quedar ingresado en el hospital y/o tener que depender de una vía venosa durante los siguientes días. Como se puede imaginar (tratamientos quimioterápicos paliativos con importantes efectos tóxicos), las cosas no son siempre tan fáciles.

Bibliografía

1. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:305-311.
2. Kern W, Cometta A, de Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:312-318.
3. Sackett DL, Strauss SR, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine. How to practice and teach MBE. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
4. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998;317:1309-1312.

Tabla 1. Puntos a valorar en la lectura crítica de un estudio de tratamiento (ensayo clínico):

¿Son válidos los resultados de estos estudios?

- *Asignación aleatoria y enmascaramiento del proceso de aleatorización.*
- *Seguimiento suficientemente prolongado y completo.*
- *Análisis por intención de tratar.*
- *Enmascaramiento del estudio.*

¿Son importantes estos resultados válidos de los estudios?

- *Importancia de los resultados.*
- *Precisión de los resultados.*

¿Pueden aplicarse los resultados válidos e importantes de este estudio, a nuestro enfermo?

- *Similitudes y diferencias de nuestro paciente con los que se incluyeron en el estudio seleccionado.*
- *Posibilidades de aplicar el tratamiento experimental a nuestro paciente.*
- *Valorar el beneficio potencial de la intervención en nuestro paciente.*
- *Valores, preferencias, expectativas, de nuestro paciente con respecto al tratamiento que se le oferta.*

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Rafael Trujillo Vilchez. Unidad de Oncología Médica. Hospital Punta de Europa.
Algeciras

Introducción

El cáncer de próstata es el tumor mas frecuente en el hombre en Occidente y es la segunda causa de muerte en el varón occidental tras el cáncer de pulmón. Dado que la probabilidad de padecer cáncer de próstata clínicamente evidente es mucho mas pequeña que la prevalencia en autopsias, la mayoría de los hombres mueren de otra causa diferente que no sea el cáncer de próstata, en cualquier caso es importante distinguir los tumores de próstata potencialmente letales de aquellos indolentes. Es por ello que el uso de factores pronósticos es de gran utilidad para identificar aquellos tumores mas agresivos y establecer pautas de tratamientos acordes. El estudio de los factores pronósticos en el cáncer de próstata es un tema controvertido ya que su historia natural es larga, presentando una buena respuesta a la manipulación hormonal, lo que dificulta su estudio. Existen unos **factores pronósticos principales**, como son:

- Estadio clínico
- Grado de diferenciación
- PSA

Y unos **factores pronósticos secundarios**, como son:

- Cadherinas epiteliales.
- Ploidia DNA
- P53
- Proliferación Tumoral.

- Bcl-2...etc

A continuación desarrollaremos uno por uno mas extensamente.

Estadio

El sistema TNM es el más utilizado clínicamente, y valido internacionalmente, aunque tiene algunas desventajas principalmente en relación a sobre e infraestadiaje, lo cual presenta problemas en relación a la comparación de resultados entre diferentes estudios (tabla 1). Es por ello que se hace necesario una serie de mejoras como son:

- Biopsia sextante: seis cilindros, tres de cada lado
- Predecir volumen tumor preoperatorio
- Estadiaje quirúrgico estándar
- Definir extensión extraprostática
- Establecer margen positivo en cirugía
- Utilizar el Índice pronostico (1), que se basa en :
 - volumen tumoral: si > 4 cc = metástasis.
 - afectación extraprostática
 - invasión vesículas seminales
 - metástasis ganglionares

Tabla I . Correlación de la clasificación AJCC (1997) y AUA

T1 no palpable	T1a, en < 5% muestra T1b, en > 5% muestra T1c, en biopsia por ↑PSA	A1 A2
T2 confinado a próstata	T2a, un lóbulo T2b, dos lóbulos	B1 B2
T3 más allá de la cápsula	T3a, extensión extracapsular T3b, vesículas seminales	C1 C2 C2
T4	Fijo o invade otras estructuras	
N1	Ganglios regionales	D1
M1a M1b M1c	Ganglios no regionales Metástasis óseas Otras metástasis	D2

Grado

Existen muchas clasificaciones, como son la MD Anderson, Mostofi (OMS), Gaeta...etc. La más utilizada es la de Gleason, que se basa en la existencia de dos patrones básicos:

- Grado de diferenciación glandular
- Patrón de crecimiento en relación a Estroma

La gradación se obtiene con la suma de los dos patrones básicos, teniendo en cuenta que la puntuación para cada una de los patrones es la siguiente:

- GRADO 1:** muy bien diferenciado
- GRADO 2:** bien diferenciado
- GRADO 3:** moderadamente diferenciado
- GRADO 4:** mal diferenciado
- GRADO 5:** indiferenciado

Tabla II. Puntuación de Gleason

PUNTUACIÓN	DIFERENCIACION
2-3-4	Bien Diferenciado
5-6-7	Moderadamente Diferenciado
8-9-10	Pobrementemente Diferenciado

El Sistema Gleason presenta una serie de **ventajas** como que:

- Se correlaciona bien con el Estadio Clínico.
- Precisa poco tiempo para su valoración.
- Facilidad: se estudia con objetivos de bajo aumento.
- Puede realizarse en biopsias pequeñas (punción –biopsia).
- Fácilmente reproducible por Patólogos no especialistas en patología prostática.

Pero a su vez presenta una serie de **desventajas** como:

- dependen de la multifocalidad y heterogeneidad tumoral, lo que provoca que en lugares diferentes del tumor las características histológicas no sean las mismas

- Valor relativo de Puntuaciones intermedias (5-7), que son la mayoría (casi un 75%), siendo estas puntuaciones intermedias las que menos valor pronóstico tienen; es por ello que el propio Gleason propone agrupar las puntuaciones en dos grandes grupos; 2-6 y 7-10 (tabla III)
- Grado histológico, volumen tumoral, PSA, localización tumoral, contenido DNA

Tabla III. Afectación linfática por estadio y grado:

<i>Estadio</i>	<i>Gleason 2-4 (%)</i>	<i>Gleason 5-7 (%)</i>	<i>Gleason 8-10 (%)</i>
T1a	0	0	0
T1b	0	26	43
T2	18	27	43
T3-T4	50	41	93

Psa

Es ampliamente utilizado y conocido, posee una especificidad y sensibilidad altas, aunque su producción no es exclusiva de la próstata, ya que también se produce en las glándulas perianales, saliva, liquido amniótico.... Pueden existir falsos positivos en casos de prostatitis, y en hombres sanos. Para mejorar su sensibilidad y especificidad se han desarrollado una serie de nuevos parámetros como son:

- Densidad -PSA (PSAD): $PSA/Volumen\ Prostatico.$
- Velocidad-PSA (PSAV): $PSA/tiempo$

- PSA libre/PSA Total= 25%, detección 91% tumores.
- Detección de PSA-mRNA por PCR (2)

Tabla IV. Correlación PSA/Estadio

NIVEL PSA	ESTADIO
4-10 ng/ml	75% limitado a Prostata
10-50 ng/ml	48% limitado a Próstata
≥ 50 ng/ml	Invasión de Vesículas seminales y ganglios linfáticos regionales
≥ 100 ng/ml	Diseminación a distancia

PSMA

Es el llamado, antígeno de membrana prostático-específico, es un nuevo marcador, más específico ya que a diferencia de PSA se expresa en tumores indiferenciados. Los resultados de los estudios realizados con este nuevo marcador no son definitivos, ya que presentan resultados contradictorios, para algunos autores tiene valor pronóstico mientras que otros autores no están de acuerdo, en este sentido hay estudios en marcha para verificar su potencial como factor pronóstico, sobre todo en el campo de la biología molecular, en esta línea se está estudiando el PSMA RT-PCR y el ratio PSMA (3) en índices pronósticos para predecir progresión tumoral.

Cadherinas epiteliales

Son molécula de adhesión que mantiene el fenotipo epitelial, es decir , la adhesión entre las células, por tanto su disminución se asocia con pérdida de adhesión celular, mayor posibilidad de invasión y por tanto de metástasis a distancia. Los primeros estudios se realizaron en ratas por Bussemakers (4) En Humanos existe una correlación inversa entre su expresión y el grado, estadio y SG, como demuestra Umbas (5), en cualquier caso se necesitan más estudios para confirmar estos datos.

Ploidia DNA

Se han realizado muchos estudios en este campo tanto por medición por Citometria de Flujo como de imagen (6). En general podemos decir que la aneuploidia DNA se correlaciona con peor pronostico, la discusión se plantea en que estadios, ya que no todos los autores se ponen de acuerdo en este punto, así en tumores T2 y T3 Schröder (7) propone que tiene valor pronostico, mientras que Grignon (8) encuentra que tienen valor pronostico en tumores T3 o pN+ .En cualquier caso se necesitan ensayos Fase III para determinar su verdadero papel clínico.

P53

Su mutación produce alteración de la regulación del ciclo celular, ya que su función principal es la de regulación y vigilancia del ciclo celular. Existe controversia sobre su papel como factor pronostico, mientras que algunos autores como Effert (9) y Bookstein (10) lo correlacionan con progresión tumoral, otros estudios no confirman esta correlación (11)

En general existen problemas con la standarización del método de medida, lo cual produce que los resultados de los estudios no sean comparables en

numerosas ocasiones, por lo que se necesitan más estudios con métodos de medidas estandarizados.

Proliferación tumoral

El cáncer de próstata tiene un bajo índice proliferativo, que dificulta la aplicación del índice de proliferación tumoral como factor pronóstico, si le sumamos la heterogeneidad del tumor, justifica la existencia de resultados contradictorios en este campo, así Spirens encuentra una correlación positiva (12), mientras que Bubendorf (13) encuentra una correlación negativa.

Existen diferentes técnicas para su medición:

- Citometría de flujo.
- determinación de la fracción de fase S
- Ki-67...etc

Se necesitan, al igual que con P53, más estudios para su aplicación clínica.

Apoptosis

La denominada “muerte celular programada” esta regulada por la proteína bcl-2 que bloquea la apoptosis, por lo que el aumento de la proteína bcl-2 impide que la célula tumoral entre en apoptosis. En el cáncer de próstata hormono-resistente se ha encontrado por algunos investigadores (14) aumento de bcl-2. El principal problema en correlacionar la apoptosis como factor pronóstico radica en la complejidad del mismo proceso de apoptosis, que implica gran cantidad de proteínas como; p53, bax, bcl-X..etc, que dificultan la interpretación de los resultados.

Otros factores pronosticos

- Diferenciación neuroendocrina
- Morfometría nuclear
- Enzima 12-lypooxigenasa
- Onco-Ag 519, receptor androgeno
- Oligosacárido sialyl Lewis-X
- Raza Negra, Edad
- Genéticos; BRCA 1, HPC-1, Cr 1, gen familiar?
- Moleculares; Locus 8p12-21,locus Cr 10 (PAC1), Cr 16, 7...etc

Tabla V. Factores Patobiológicos

BAJO GRADO	ALTO GRADO
Bien diferenciado: Gleason 2-6	Pobrementemente diferenciado: Gleason 7-10
Núcleo pequeño y redondo	Núcleo grande y polimorfo
PSA +++, Homogeneo	PSA ++/+, Heterogéneo
Bajo índice proliferación	Alto índice proliferación
Diploide	Aneuploide
Cadherina-E presente	Cadherina-E ausente

I. Bien establecidos en la literatura. Util en el manejo clínico	-Estadio TNM -Grado de Gleason -PSA
II. Muy estudiados biológicamente. No validados en la clínica	-Ploidia DNA -Proliferación celular -Morfometria nuclear -Angiogenesis tumoral -p53 -bcl-2
III. Sin criterio para adscribir a las categorías I y II	-Análisis citogenético. -Oncogen Her-2/neu, proteasas

Apéndice: Clasificación clínico-patológica de la XXVI Conferencia de Patología Americana, 1999

Índice pronóstico de D'Amico

Existen gran cantidad de índices pronósticos que intentan de alguna manera conjuntar todos estos factores pronósticos que hemos ido comentado con la idea de aumentar su poder predictivo, en este sentido en la última reunión de la ASCO en Atlanta de 1999, D'Amico (15) propone el siguiente índice pronóstico.

Índice pronóstico para Ca. Próstata (ASCO 99)

Riesgo	PSA	Gleas	Estadio	SLE a 5 a
Bajo	< 10	≤ 6	T1C - T2A	80
Intermedio	10-20	7	T2B	60
Alto	> 20	8-10	T2C	25

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad

Conclusiones

Como hemos podido observar, existen gran cantidad de factores pronósticos en estudio, aunque solo tres tienen valor pronóstico validado y aceptados clínicamente y son:

- Estadio TNM
- Grado de diferenciación de Gleason.
- PSA.

A pesar de todos estos factores pronósticos, todavía hoy en día, es difícil predecir la evolución individual, de un paciente que nos encontremos en la clínica diaria, es por ello que se necesitan nuevos factores pronósticos; como son los factores pronósticos moleculares (sondas DNA para detección de microsatelites; "biochip")...etc

BIBLIOGRAFÍA

1. Bostwick DG et al. "Staging of early prostate cancer: a proposed tumor volume-based prognostic index". *Urology* 1993.
2. Olsson CA, et al. Preoperative reverse transcriptase polymerase chain reaction for prostate specific antigen predicts treatment failure following radical prostatectomy. *J Urol* 1996; 155: 1557-62
3. SL, et al. Alternatively spliced variants of prostate-specific membrane antigen RNA. ratio of expression as a potential measurement of progression. *Cancer Res* 1995; 55: 1441-3
4. Bussemakers MJ et al. Decreased expression of E-cadherin in the progression of rat prostatic cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 2916-22
5. Umbas R et al. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high-grade prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 5104-9
6. Adolfsson J. Prognostic value of deoxyribonucleic acid content in prostate cancer: a review of current results. *Int J Cancer* 1994; 58: 211-6
7. Schröder F et al. Clinical utility of cellular DNA measurements in prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 162: 51-64
8. Grignon DJ. College of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors. Report of the Prostate Cancer Working Group. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 1122-6
9. Effert PJ et al. p53 gene alterations in human prostate carcinoma. *J Urol* 1993; 150: 257-61
10. Bookstein R, et al. p53 is mutated in a subset of advance-stage prostate cancers. *Cancer Res* 1993; 53: 3369-73
11. Dinjens WN et al. Frequency and characterization of p53 mutations in primary and metastatic human prostate cancer. *Int J Cancer* 1994; 56: 630-3
12. Spires SE, et al. Proliferating cell nuclear antigen in prostatic adenocarcinoma: correlation with established prognostic indicators. *Urology* 1994; 43: 660-6
13. Bubendorf L, et al. Ki67 labelling index: an independent predictor of progression in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *J Pathol* 1996; 178: 437-41
14. McDonnell TJ, et al. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 6940-4
15. D'Amico AV, et al. proceedings ASCO 1999, abstrac # 1192#

MARCADORES TUMORALES EN EL CARCINOMA DE PRÓSTATA

Pedro Pastor Gaitán. Manuel Chaves Conde.
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Sevilla.

El antígeno prostático específico (PSA) es desde su purificación por Wang en 1979⁽¹⁾, el mejor marcador tumoral a pesar de que no es un marcador para el cáncer sino del tejido prostático.

Se trata de una glicoproteína de cadena única con un peso molecular que oscila entre 26 y 34 Kdal. Esta formada por 237 aminoácidos. También se le denomina kalicleína 3 (hK3). El gen codificador se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 19⁽²⁾; consta de 6 kilobases con 5 exones. En su proximidad se encuentran el gen codificador de la kalicleína 1 (hK1) o pancreático-renal o tisular y el de la kalicleína 2 (hK2) o glandular lo que justifica una importante homología en sus secuencias de bases⁽³⁾. El 62% de similitud entre las kalicleínas hK1 - hK3 y el 80% de similitud entre las kalicleínas hK2 - hK3. Esto puede provocar reacciones cruzadas con determinados anticuerpos anti-PSA.

La síntesis de PSA se realiza en el retículo endoplasmático rugoso de las células del epitelio glandular, almacenándose en vesículas citoplasmáticas. Se secreta como precursor inactivo con un total de 261 aminoácidos produciéndose la lisis de los 24 aminoácidos del extremo aminoterminal y dando lugar a la forma madura, enzimáticamente activa⁽⁴⁾. Se libera por exocitosis a la luz glandular y pasa al plasma seminal.

Todas las kalicleínas son proteasas. La unión covalente de la serina en posición 186 a las proteínas seminogelina I y II y a la fibronectina induce la

licuefacción del coágulo seminal mejorando la motilidad de los espermatozoides⁽⁵⁾.

La barrera que limita el paso del PSA a la sangre está formada por la polaridad de la propia célula epitelial, las células basales de los acinis prostáticos, la membrana basal, el estroma prostático, la membrana basal capilar y el endotelio. La alteración de esta barrera comporta una elevación de las concentraciones plasmáticas del PSA. Cualquier instrumentación diagnóstica o terapéutica, el tacto rectal, la eyaculación, la prostatitis, el infarto prostático, la hipertrofia benigna y el cáncer son situaciones bien documentadas de elevación del PSA sérico.

La vida media del PSA ha sido estimada entre 2,2 y 3,2 días por lo que se recomienda la determinación de PSA previa a cualquier instrumentación o de haberse producido está, diferir la determinación al menos una semana.

Las células normales e hiperplásicas tienen mayor capacidad de síntesis de PSA que las cancerosas y en éstas la producción es mayor en las mejor diferenciadas. Se estima en 0,3 ng/ml el incremento sérico de PSA por cada gramo de tejido benigno y de 3,5 ng/ml por cada gramo de cáncer⁽⁶⁾.

La mayor celularidad en el cáncer y los fenómenos de neovascularización, permeación capilar e invasión del estroma explican la mayor concentración sérica de PSA aunque cada célula tumoral presente menor capacidad de síntesis.

Sólo una pequeña parte del PSA alcanza la circulación (un millón de veces inferior a la concentración seminal) y rápidamente forma complejos moleculares estables con una serie de inhibidores de las proteasas que se encuentran en exceso en el plasma. Estos inhibidores de las proteasas son

serpinas de síntesis hepática: la alfa1 antiqumiotripsina (α_1 ACT) y la alfa2 macroglobulina (α_2 M). La unión del PSA y los inhibidores de las proteasas se producen mediante enlaces covalentes que inactivan de forma irreversible al PSA. En el plasma se encuentran el PSA en tres formas moleculares diferentes:

PSA libre (PSAL).

PSA conjugado con α_1 antiqumiotripsina (PSA: α_1 ACT).

PSA conjugado con α_2 macroglobulina (PSA: α_2 M).

El PSA: α_1 ACT permite la exposición de determinantes antigénicos (oculta uno y deja libre dos de los epítomos que pueden ser detectados por anticuerpos monoclonales). El PSA: α_2 M engloba al PSA en su interior y ya no es detectado inmunológicamente. El PSA cuantificado en ensayos comerciales es la suma del PSA libre y del complejo PSA: α_1 ACT. El PSA libre oscila entre el 4 y el 50% del total del PSA sérico y se le supone de nula actividad catalítica.

No cabe duda en el interés que puede presentar la determinación del PSA para detectar precozmente a los pacientes portadores de un cáncer de próstata. Actualmente se considera que una concentración de PSA superior a 10 ng/ml es altamente sugestiva de cáncer de próstata y más con tacto rectal sospechoso. Por el contrario, la probabilidad de cáncer es mínima cuando la concentración del PSA es inferior a 4 ng/ml, sobre todo con tacto rectal normal. Sin embargo, existe un alto grado de solapamiento entre la hipertrofia benigna y el cáncer confinado a la próstata, cuando la concentración sérica del PSA se encuentra entre 4 y 10 ng/ml⁽⁷⁾. El 25% de las hipertrofias benigna de la próstata tienen valores séricos de PSA superiores a 4 ng/ml y del 38 al 48% de los carcinomas de próstata tienen una determinación de PSA dentro del rango

de la normalidad. En un intento de solucionar este problema, mejorando la especificidad y reducir, por tanto el número de biopsias se han intentado formulas basadas en parámetros dinámicos derivados de la determinación del PSA.

La densidad de PSA (PSAD) fue descrita por Benson en 1992⁽⁸⁾ y se define como el cociente entre la concentración de PSA y el volumen prostático determinado por ecografía transrectal. Fue fijado en 0,15 el corte para discriminar entre enfermedad benigna y cáncer con ello se reducirían en un 75 % las biopsias innecesarias, pero se dejarían sin diagnóstico hasta un 48% de los cánceres localizados⁽⁹⁾.

La velocidad de PSA (PSAV) se define como el incremento de la concentración de PSA con relación al tiempo. Fue desarrollado por Carter en 1993⁽¹⁰⁾. Tiene interés en el seguimiento de pacientes a quienes no se ha detectado el cáncer tras una primera evaluación y entran en un programa de seguimiento periódico. Incrementos superiores a 0,75 ng/ml/año o superiores al 20% de la concentración basal parecen sugestivos de cáncer de próstata.

Oesterling en 1993 sugirió el concepto de rangos específicos de PSA por edad al observar que la concentración del PSA aumenta con ella. Por estudios de regresión lineal se estableció un aumento del 3,2% por año⁽¹¹⁾.

En 1991, Stenman⁽¹²⁾ y Lilja⁽¹³⁾ demostraron, por primera vez y de forma independiente, que la proporción entre el PSA libre y el PSA que forma complejos con α_1 ACT es significativamente mayor en los pacientes con cáncer que en los pacientes con hipertrofia prostática, por lo que el cociente PSA libre / PSA total discrimina mejor ambas patologías. Christensson determinó como

valor para este cociente en 0,16 para los pacientes con cáncer y 0,28 para los que tienen biopsia negativa⁽¹⁴⁾.

PSA e incidencia

La determinación del PSA en suero ha contribuido al diagnóstico de un mayor número de carcinomas de próstata, así en Estados Unidos:

año 1985	86.000 casos
año 1996	317.000 casos

La incidencia muestra una tendencia a disminuir ya que en 1997 se han diagnosticado 210.00 casos de carcinomas de próstata.

PSA y diagnóstico

El diagnóstico del cáncer de próstata está basado en la historia clínica, el examen digital del recto (DRE), la determinación del antígeno prostático específico (PSA), la ultrasonografía transrectal y el estudio histológico tras biopsia. Para valorar la extensión habrá que recurrir a métodos de imagen: radiología, resonancia, tomografía axial computarizada y gammagrafía ósea.

PSA y diagnóstico precoz

La determinación del PSA para un cribado (screening) poblacional no es recomendable ya que junto al tacto rectal y la ecografía transrectal carecen de especificidad y sensibilidad suficiente. Si las pruebas resultan negativas no se realizan biopsias por lo que la información es incompleta sobre resultados verdaderos y falsos negativos. Sólo se puede calcular con confianza la probabilidad de cáncer cuando las pruebas son positivas (valor predictivo

positivo). El fin del cribado es detectar la enfermedad en estadio precoz asintomático (estadio preclínico) para prevenir el desarrollo de la enfermedad y reducir el sufrimiento por morbilidad precoz y muerte prematura. La gravedad de la enfermedad, el método diagnóstico, la disponibilidad de tratamientos y los costes son los criterios que deben tenerse en cuenta al considerar un cribado poblacional. El riesgo de cáncer de próstata aumenta con la edad, empieza a los 50 años y se eleva después de los 65. No existen datos epidemiológicos que definan suficientemente los grupos de riesgo para su aplicación en el cribado. La edad, la historia familiar, la raza, la dieta y los portadores del gen BCRA-1 son los factores de riesgo más importantes. No se encuentra evidencia científica sobre la efectividad y el coste-beneficio de un cribado poblacional de este cáncer en hombres asintomáticos según la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Suecia (SBU).

PSA y seguimiento.

Tras el tratamiento inicial, la determinación de la concentración sérica del PSA será útil, tanto para valorar la eficacia del tratamiento empleado, como para sugerir la presencia de recaída. Por ello en la mayoría de las guías para el diagnóstico tratamiento y seguimiento del cáncer de próstata se determina el valor sérico del PSA cada seis meses⁽¹⁵⁾.

Bibliografía.

1. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP: Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol 1979; 17: 159.
2. Mc Cormak RT, Rettenhouse HG, Finlay JA: Molecular forms of prostate specific antigen and human kallikrein gen family: a new era. Urology 1995; 45: 729.

3. Lilja H: Structure, function and regulation of the enzyme activity of prostate specific antigen. *Word J Urol* 1993; 11: 188.
4. Christensson A, Laurell CB, Lilja H: Enzymatic activity of prostate specific and its reaction with extracellular serine protienase inhibitors. *Eur J Biochem* 1990; 194: 755.
5. Lilja H: A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985; 76: 1899.
6. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeael JE, Freiha FS, Redwine VA: Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Eng J Med* 1993; 317: 909.
7. Partin AW, Oesterling JE: The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* 1994; 152: 1358.
8. Benson MC, Wang LS, Olson CA, McMahan DJ, Cooner WH: The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147: 817.
9. Catalona JW, Richie JP, de Kernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalfin BL, Kavoussi LR, McFarlane MT, Southwick PC: Comparison of prostate specific antigen density in early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; 152: 2031.
10. Carter MK, Beatie J, Werner MH, Vesella RL, Perston SD, Lange PH: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. Results of second year. *J Urol* 1993; 150: 106.
11. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chu TM, Gess HA, Girman CJ, Pnaser LA, Lieber MM: Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men. Stabishment of range specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860.
12. Stenman UH, Lionen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O: A complex between prostate specific antigen and alfa-1-antichimotrypsin is the mayor form of prostate specific antigen in serum of patients with prostate cancer : assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 222.
13. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainem M, Nilson O, Peterson K, Lovgren T: Prostate specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alfa-1-antichimotrypsin. *Clin Chem* 1991; 37: 1618.
14. Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen MT, Cockett AT, Abrahamsson PA, Lilja J: Serum prostate specific antigen complexed to alfa-1-antichymotrypsin as indicator of prostate cancer. *J Urol* 1995; 150: 100.
15. Millikan R, Logothetis C: Update of the National Comprehensive Cancer Networt (NCCN) guidelines for treatment of prostate cancer. *Oncology* 1997; 11: 11.

TUMOR DE ASKIN: A PROPÓSITO DE UN CASO EN UN VARÓN DE 43 AÑOS.

C. Mesa *, J.A.Gonzalez *, J.A.Sanchez *, M.Portillo **,D.Muñoz *, L.Errazquin

*Servicio Oncología Radioterápica. **Servicio Oncología Médica

Hospital Universitario Virgen Macarena

Sevilla

Correspondencia: Dra.C.Mesa Sáenz. S^o.Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Virgen Macarena. C/Avda.Dr.Fedriani nº 3. 41071 Sevilla

El tumor de Askin es una neoplasia maligna de origen neuroectodérmico (PNET), típicamente de la región toracopulmonar, poco frecuente, de presentación habitual en edades tempranas de la vida, que se caracteriza, desde el punto de vista histopatológico, por presentar células pequeñas, obligando a un diagnóstico diferencial con otros tumores de características muy heterogéneas (Sarcoma de Ewing, linfomas y neuroepiteliomas periféricos) y, desde el punto de vista clínico, por su tendencia a la recidiva y pronóstico infausto. Presentamos el caso de un paciente adulto con tumor de Askin, que debuta con cuadro de plexopatía braquial, dando lugar a un retraso en el diagnóstico y una rápida progresión por múltiples recidivas y metástasis pleurales y pulmonares.

Se trata de un paciente de 43 años, sin antecedentes familiares ni personales de interés, que desde enero de 1997 presenta cuadro progresivo de pérdida de fuerza en MSI, sin parestesias, y con aparición de dolor y atrofia de, prácticamente, toda la musculatura del miembro. Realiza repetidas consultas médicas sin llegarse a filiar el cuadro, orientado desde el primer momento hacia un proceso cervical. En septiembre aparece tumefacción en fosa supraclavicular izquierda y tras realización de TAC de tórax, se pone de manifiesto la existencia de una tumoración de 8x8x11 cms, heterogénea, que ocupa parcialmente toda la región axilar izquierda, sugiriéndose la posibilidad

de metástasis, linfoma o tumor de Askin. El paciente es remitido al Servicio de Cirugía de Tórax, donde practican biopsia el 27 de Octubre. El diagnóstico intraoperatorio fue: "Infiltración por neoplasia maligna indiferenciada de células pequeñas" y el definitivo, tras estudios inmunohistoquímicos, de tumor de Askin (positivo para sinaptofisina y MIC-2 y negativo para ALC y citoqueratina). Es considerado inoperable, por lo que se decide tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

Tras estudios analíticos complementarios, inicia quimioterapia según esquema VACA: vincristina (VCR): 2 mgs. IV, adriamicina (ADM): 110 mgs. IV, ciclofosfamida (CLF): 1100 mgs. IV y actinomicina D (ACD): 1mg IV, administrándose 3 ciclos, con toxicidad digestiva grado 3 y hematológica grado 3 en el segundo, finalizándose a principios de Enero de 1998.

Tras el 3º ciclo y ante el rechazo por parte del paciente a continuar tratamiento, se procede a reevaluación mediante TAC, poniéndose de manifiesto la reducción de la tumoración a 6.5 cms, considerándose una respuesta parcial del 40%, con mejoría clínica de la movilidad del miembro, siendo remitido de nuevo al Servicio de Cirugía de Tórax para intervención. El 25 de febrero de 1998 se practica extirpación de la lesión con inclusión del plexo braquial y vena subclavia. El tamaño de la tumoración fue de 11x8x8 cms, confirmándose el diagnóstico de tumor de Askin y planteándose radioterapia postoperatoria. En el intervalo previo a la misma, el paciente ingresa de nuevo por presentar tumoración a lo largo de la cicatriz quirúrgica de intervención, compatible con recidiva. Es reintervenido el 28 de abril, con diagnóstico histopatológico de: recidiva de tumor de Askin.

Se inicia radioterapia sobre lecho y pared costal con fotones y electrones, administrándose una dosis de 60 Gy, a razón de 2 Gy/día/sesión, finalizándose el 13 de julio 1998. Apenas una semana después de finalizado el tratamiento, en una primera evaluación, se descubre en la exploración clínica una masa de 10x7 cms en región paraescapular medial izquierda, que provocaba dolor en dicha zona y era compatible con nueva recidiva,. Se realiza TAC de tórax que muestra la existencia de probable recidiva en pared costal anterior, gran masa en plano posterior izquierdo en relación con trapecio, subescapular e infraespino, engrosamiento pleural basal izquierdo, con presencia de nodulaciones de probable origen metastático y múltiples metástasis pulmonares bilaterales.

Ante la persistencia del cuadro álgico secundaria a la lesión paraescapular, se decide radioterapia paliativa, administrándose una dosis de 44 Gy con electrones de 14 MeV, a razón de 2 Gy/día/sesión, sin conseguirse prácticamente ninguna respuesta, falleciendo el paciente quince días después por progresión local y a distancia de su enfermedad.

Comentario

El tumor de Askin es una neoplasia de células pequeñas de origen neuroectodérmico, descrita inicialmente en 1979 por Askin, el cual publicó una serie de pacientes con tumores malignos de pared costal, diferenciación neural y cierta semejanza con el tumor de Ewing (1,2,3), el cual constituye una entidad clinicopatológica independiente, de presentación fundamentalmente en niños en edades comprendidas entre los primeros meses de vida y los 3 años de edad, aunque hay series, como la de Askin, que establecen una mediana de

edad de 14 años, mayor frecuencia en el sexo femenino (70-80%) y de curso generalmente agudo (1,2,4,5)

Se presenta fundamentalmente en región toracopulmonar en forma de masa mediastínica, acompañándose de dolor, tos, fiebre, pérdida de peso, disnea y hemoptisis (1,2,5,7), simulando en ocasiones un proceso infeccioso pleuropulmonar (1,6), con un curso más nefasto en presencia de esta sintomatología. El diagnóstico histopatológico debe basarse en estudios inmunohistoquímicos, citogenéticos y de microscopía electrónica (6,8), caracterizándose por estar constituido por células pequeñas, de núcleo ovalado, sin formación de rosetas y PAS negativo (1). Como marcador tumoral se describe con frecuencia la enolasa neuroespecífica (NSE) (9) y citogenéticamente se han descrito en estos tumores, al igual que en el sarcoma de Ewing, translocaciones cromosómicas t(11-22) (q24;q12) (8,10,11).

Radiológicamente son tumores que se presentan con áreas de necrosis y hemorragia, determinando gran heterogeneidad diagnóstica, siendo la TAC y RNM las técnicas de imagen que van a ofrecernos mayor información, apareciendo como una masa en tórax en el 85-90% de los casos (1,7,11). El tiempo transcurrido hasta el diagnóstico es muy variable, desde varios días a varios meses (6), siendo en nuestro caso de ocho meses debido a la clínica insidiosa de origen cervical al inicio.

Con relación al tratamiento, la mayoría de los autores aconsejan la extirpación quirúrgica amplia seguida de radioterapia y quimioterapia (1,2,11,12,13), si bien se han utilizado diversos regímenes de quimioterapia similares a los empleados en el tratamiento de sarcomas de partes blandas y de Ewing (VACA, VAIA, VADRIAC, etc.), que hacen imposible establecer

comparaciones adecuadas y extraer conclusiones (1,11,14,15). Dado el infausto pronóstico de estos pacientes se han intentado otras modalidades de quimioterapia -neoadyuvante- habiéndose comunicado aumentos de la supervivencia por algunos autores (16), si bien son necesarios más estudios para establecer su eficacia en estos pacientes.

El pronóstico es pésimo, con amplias recidivas y diseminación metastática frecuentes (sobre todo ósea y pulmonar)(1,7), siendo la supervivencia, generalmente, de 8 meses desde el diagnóstico (17)

El interés del caso que exponemos obedece, por un lado, a la rareza de presentación en un varón de 43 años de edad con curso clínico insidioso de inicio, simulando un cuadro neurológico cervical (plexopatía braquial) que lleva al paciente a realizar diversos tratamientos sin mejoría y a retrasar el diagnóstico hasta la aparición de la masa torácica (9 meses) y, por otro, el curso evolutivo fatal con inmediata recidiva y aparición de metástasis pleurales y pulmonares, a pesar del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, cirugía y radioterapia, que lleva al fallecimiento del paciente a los 8 meses del diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Askin FB, Rosai J, Sibley RK and cols. Malignant small cell tumor of the thoraco-pulmonary region in childhood. A distinctive clinico-pathologic entity of uncertain histogenesis. Cancer 1979; 43:2438-2451.
2. Fink IJ, Kurtz DW, Cazenave L and cols. Malignant thoraco-pulmonary small-cell ("Askin") tumor. AJR 1985; 145:517-520.
3. Bourque MD, Di Lorenzo M, Collin PP and cols. Malignant small-cell tumor of the thoracopulmonary region: "Askin Tumor". J Pediatr Surg 1989; 24:1079-1083.

4. Coffin CM, Dehner LP. Peripheral Neurogenic tumors of the soft tissues in children and adolescents: a clinicopathologic study of 139 cases. *Pediatr Pathol* 1989; 9:387-407.
5. Contesso G, Llombart-Bosch A, Terrier P and cols. Does Malignant Small Round Cell Tumor of Thoracopulmonary Region (Askin Tumor) Constitute a Clinicopathologic Entity? *Cancer* 1992; 69:1012-1020.
6. Carmona-Bernal C, Jiménez-Mejías E, Borderas F y cols. Tumor de Askin de presentación clínica infrecuente. *Rev Clin Esp* 1994; 194:341-344.
7. Saifuddin A, Robertson RJ, Smith SE. The radiology of Askin Tumours. *Clin Radiol* 1991; 43:19-23.
8. Ladanyi M, Heinemann FS, Huvos AG and cols. Neural differentiation in small round cell tumors of bone and tissue with the translocation (11;22) (q24;q12). *Hum Pathol* 1990; 21:1245-1251.
9. Carter RL, Al-Sam SZ, Corbett RP and cols. A comparative study of immunohistochemical staining for neuron-specific enolase, protein gene product 9.5 and S-100 protein in neuroblastoma, Ewing's sarcoma and other round cell tumours in children. *Histopathol* 1990; 16:461-467.
10. Aurias A, Rimbaut C, Buffe D and cols. Chromosomal translocations in Ewing's sarcoma. *N Engl J Med* 1983; 309:496-497.
11. Von Schlippe M, Whelam JS. Primitive neuro-ectodermic tumor of the thoracic wall. *Ann Oncol* 1995; 6:632-638.
12. Oliaro A, Filosso PL, Casadio C and cols. Il tumore de Askin in un giovane adulto: una rara evenienza. *Minerva Chir* 1994; 49:1349-1350.
13. Arenas M, Albiol S, Henríquez I and cols. Tumor de Askin: a propósito de un caso. *Oncología* 1999, 22 (7):338-339
14. Hashimoto H, Enjoji M, Nakajima T and cols. Malignant neuroepithelioma (peripheral neuroblastoma). A clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1983; 7:309-318.
15. Parikh PM, Charak BS, Banavali SD and cols. Treatment of Askin-Rosai Tumor-Need for a more aggressive approach. *J Surg Oncol* 1988; 39:126-128.
16. Sawin RS, Conrad EU, Park JR and cols. Pre-resection chemotherapy improves survival for children with Askin Tumors. *Arch Surg* 1996; 131(8):877-880.

17. Seemayer A, Vekemans M, Charévian JP. Histological and Cytogenetic findings in a malignant tumor of the chest wall and lung (Askin Tumor). *Virchows Arch* 1985; 408:289-296.

PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR: ASPECTOS CLINICOPATOLOGICOS Y HALLAZGOS EN RADIOLOGIA SIMPLE, TC Y RM.

Rubí Irene*, Sánchez-La Fuente Josefa*, Solbes Ramón* , Valenzuela Miguel**, Escaño Antonio*

*Servicio de Radiodiagnóstico, **Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Carlos Haya, Málaga. Hospital Carlos Haya, Avda. Carlos Haya, 29007, Málaga.

Correspondencia: Irene Rubí Palomares, C/ Ingeniero de la Torre Acosta, 7, 5º M, 29007 Málaga.

RESUMEN

El plasmocitoma extramedular es un tumor raro de tejidos blandos y está compuesto por células plasmáticas. Un gran porcentaje de estos tumores se dan en cabeza y cuello, siendo el lugar más frecuente de aparición la cavidad oral y el tracto respiratorio superior.

Los casos publicados son escasos. Nosotros hemos hecho una revisión de los diez últimos años (entre 1.989 y 1.999) y hemos encontrado siete casos de plasmocitoma extramedular, siendo localizados dos en boca, uno en encía, dos en senos maxilares, uno en fosa nasal y uno en maxilar superior.

Palabras clave: Plasmocitoma. Seno maxilar. Fosa nasal. Maxilar. Cavidad oral

Introduccion

El plasmocitoma extramedular aparece en cabeza y cuello en el 85% de los casos, representando el 1% de los tumores encontrados en estas regiones. Dado la rareza de esta neoplasia, es importante barajar bien los datos de la historia clínica y métodos de imagen, siendo el diagnóstico final anatomo-patológico.

Material y Métodos

Se realiza un estudio retrospectivo que abarca los últimos diez años y encontramos 7 casos de plasmocitoma extramedular.

Las edades de los pacientes están comprendidas entre los 43 y 80 años, con una media de 57.7 años. En cuanto al sexo, aparece predominio masculino en proporción 4:3. Los pacientes fueron estudiados con métodos de imagen que comprenden radiología simple, Tomografía coputerizada (CT) y/o Resonancia Magnética (RM). En los casos más antiguos solo constan radiografías simples de las regiones donde se sospechaba o palpaba la lesión. En los casos más recientes se ha utilizado CT helicoidal y RMI en T1 y T2.

Resultados

Con la revisión retrospectiva llevada a cabo en nuestro Hospital desde 1.989 hasta 1.999 hemos encontrado un total de 7 casos de plasmocitoma extramedular diagnosticados en alguna región de la cara.

De los casos presentados tenemos dos plasmocitomas en paladar duro, uno en partes blandas adyacente a seno maxilar, uno en fosa nasal, dos en maxilar superior y uno en encía-diente.

El motivo de consulta fue por tumoración en seis de los casos, dolor e inflamación en cuatro de los casos y sangrado en otro. En uno de los pacientes se presentó como hallazgo casual.

El tiempo medio desde el inicio de la sintomatología hasta la primera consulta fue de 4 meses para los que solo presentaban una tumoración, y de 2 meses para el resto. En la exploración se objetivaba tumoración a la palpación. En los casos en los que se realizó CT se evidenció una masa de densidad de partes blandas que no destruía el hueso adyacente, sino que lo remodelaba.

En dos de los casos había adenopatías mayor a un centímetro, que tras tratamiento con cirugía y radioterapia disminuyeron de tamaño.

La relación con Mieloma Múltiple solo se encontró en uno de los pacientes, que fue diagnosticado siete años antes de aparecer el plasmocitoma.

Hasta el momento actual ningún paciente ha presentado recidiva de la enfermedad después de haber sido tratados con cirugía o bien cirugía más radioterapia.

Tabla I:

	Sexo	Edad	Localización	Clínica	Hallazgo Radiológico
Caso 1	mujer	52	Partes blandas	Dolor e inflamación	CT: Masa de 2.5X1 cm., con densidad de partes blandas, bordes bien delimitados, que produce adelgazamiento de pared ósea del seno , sin infiltrarlo. (Fig.I) RMI
Caso 2	Varón	62	Fosa nasal	I.R.C* y epístaxis	RX senos: Velamiento del seno maxilar derecho, sin buena delimitación de borde interno.
Caso 3	Varón	80	Maxilar sup.	Tumoración palpable	RMI: masa sólida que no destruye estructura ósea. (Fig.II)
Caso 4	Varón	48	Paladar duro	Tumoración	RX senos paranasales: veladura de senos maxilares, sin otros hallazgos.
Caso 5	Mujer	43	Maxilar sup.	Dolor e inflamación	RX cráneo: lesión bien delimitada y trabeculada , mayor de 5 cm.
Caso 6	Varón	52	Paladar duro	Asintomát.	
Caso 7	Mujer	53	Encía	Dolor e inflamación.	

*I.R.C : Insuficiencia Rino-sinusal Crónica

Discusion

Según la literatura, el plasmocitoma extramedular representa tan solo el 1% de los tumores de cabeza y cuello, y del 3% al 4% de todos los tumores de

senos paranasales. Se ha descrito que de estos, el 28% ocurren en la cavidad nasal y el 22% en senos paranasales^{1,2}. Nosotros hemos hallado en boca (2/7), senos maxilares (2/7), encía (1/7), fosa nasal (1/7), maxilar superior (1/7).

El 20% de plasmocitoma en estas regiones son inicialmente asociados a mieloma múltiple, aunque esta relación es controvertida³. En nuestra serie se presentó un caso en el que primero se diagnosticó mieloma múltiple y siete años más tarde el plasmocitoma .

En cuanto a la edad de presentación, el 95% ocurren en pacientes por encima de 40 años (pico a los 59). En otras series se hace mención a que más del 50% de los diagnósticos se dan a partir de los 60 años. En nuestra revisión aparecen casos entre los 43 y los 80 años, que representa una media de 57 años.

Así mismo el tumor tiene una predominancia por el sexo masculino 4:1(4) o 3:1(3) según la literatura, y 4:3 en los casos presentados en nuestro hospital.

Los síntomas de presentación más frecuente son : masa de tejidos blandos (80%), obstrucción de vía respiratoria superior (35%), epístaxis (35%), dolor local (20%), proptosis (15%), y ocupación nasal (10%). La duración media de los síntomas es de 4.5 meses. Lo más frecuente en nuestra serie fue el hallazgo de tumoración (6/7), seguido de dolor o inflamación (4/7), epístaxis (1/7), obstrucción de vías altas (1/7), y asintomático (1/7).

Para llegar al diagnóstico definitivo de plasmocitoma es necesario disponer de la anatomía patológica. En el diagnóstico por la imagen el plasmocitoma presenta las mismas características que los meningiomas tanto en CT como en RMI. Con CT el plasmocitoma muestra masas con densidad de

partes blandas, intensamente realzadas con el contraste, que remodelan el hueso adyacente (4). En RM tiene una intensidad de señal intermedia en T1 y T2 en todas las secuencias de imagen y, por su alta vascularización, puede que tengan canales vasculares en la sustancia tumoral⁴. Con contraste aparece con intenso realce homogéneo⁵. Los diagnósticos diferenciales incluyen no solo carcinomas anaplásicos, neuroblastomas, melanomas, linfomas, y rhabdomyosarcomas embrionarios, sino también lesiones benignas como granuloma de células plasmáticas y pseudolinfomas⁴.

Radioterapia y cirugía son los tratamientos de elección^{3,4,5}.

Eventualmente, 35% a 50% de los pacientes con plasmocitoma extramedular primario desarrollan diseminación y nódulos linfáticos regionales.

Aproximadamente entre un 31% y 75% de los pacientes viven a los 5 años. Sin embargo, la supervivencia media después de diseminación es menor de 2 años(4) En nuestra serie no se tiene constancia hasta la fecha de aparición de recidiva tumoral en ninguno de los pacientes, y los casos más recientes, al seguir controles periódicos con CT en nuestro servicio, no muestran evidencia de aumento de tamaño de adenopatías ni de otras lesiones compatibles con recidiva.

De todo esto podemos concluir que la realización de CT y RMI es importante para un adecuado seguimiento y control periódico de la enfermedad una vez sometida a tratamiento, siendo evidente la disminución del tamaño y número de las adenopatías que aparecían en un principio. De hecho, dado los casos de recidiva del tumor, los pacientes son sometidos a controles periódicos mediante CT para ver la evolución de la enfermedad⁶.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Pomeranz SJ et al: Granulocytic sarcoma (chloroma): CT manifestations, Radiology 155:167, 1985
- 2.- Castro EB, Lewis JS, and Strong EW: Plasmocytoma of paranasal sinuses and nasal cavity, Act Otolaryngol 97:326, 1973
- 3.- Rifa J, Manzano H. Plasmocitoma extramedular del velo del paladar. [Carta al director]. Medicina clínica. 1991; 96:48-49
- 4.- Som PM, Bergeron RT. Sinonasal cavity. Head and Neck Imaging. 2^a ed. St. Louis, Mo: Mosby-Year Book; 1991. p. 199-201
- 5.- Kujat C, Reiche W, Koch B, Moringlane JR. Rare intracranial plasmocytoma manifestations. Case reports and review of the literature in diffuse plasmocytoma, in primary solitary extramedullary plasmocytoma and in primary solitary osseous plasmocytoma. Radiologe. 36: 914-920; 1996
- 6.- Kantzky M, Steurer M, Youssefzadeh S, Plasmocytoma of the nose and paranasal sinuses with intracranial and orbital extension. 72: 352-355; 1995

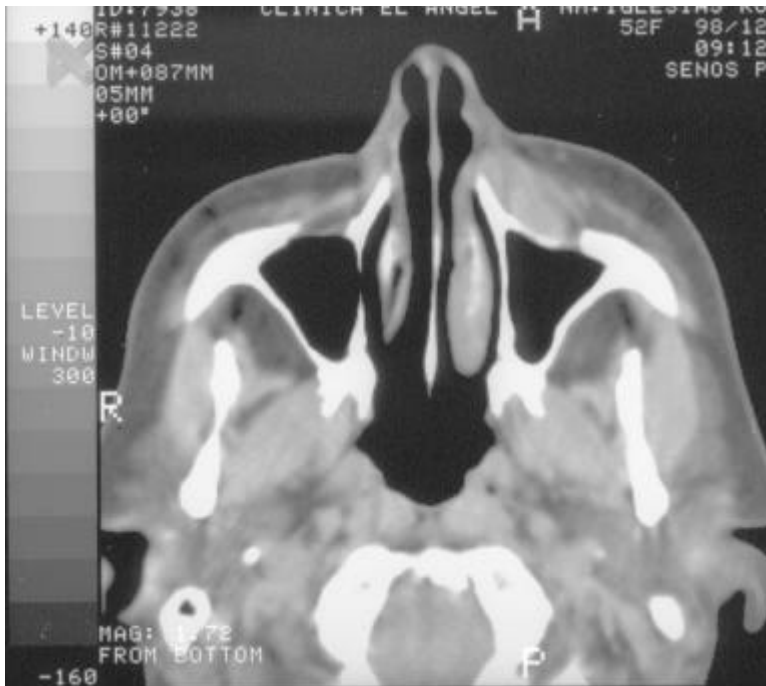


Figura I: Lesión con densidad de partes blandas, que produce adelgazamiento de la tabla ósea sin infiltrarla, localizada en situación anterior a la pared del seno maxilar izquierdo.



Figura II: RMI: a nivel de seno maxilar superior izquierdo se evidencia una masa sólida que no destruye la estructura ósea adyacente.

DE INTERÉS...

Reproducimos esta interesante publicación de la Junta de Andalucía para uso de nuestros lectores

ESTADÍSTICAS VITALES: DISTRIBUCIÓN ESPACIAL Y TENDENCIA DE LA MORTALIDAD POR CÁNCER Y OTRAS CAUSAS. ANDALUCÍA, 1976-1996.

SERVICIO DE INFORMACIÓN Y EVALUACIÓN SANITARIA
UNIDAD ESTADÍSTICA Sevilla, 1998

JUNTA DE ANDALUCÍA
Consejería de Salud

Coordinación: Servicio de Información y Evaluación Sanitaria.

Equipo de trabajo:

- Miguel Ruiz Ramos.
- Vicente David Canto Casasola.

Agradecimientos:

Al equipo de Codificación, formado por:

- Isabel Rojas Vázquez,
- María del Carmen Murillo Cordobés,
- María Méndez Méndez

Consejería de Salud. Junta de Andalucía

(Reproducido de modo parcial con permiso expreso para "Archivos" del Viceconsejero D. Ignacio Moreno Cayetano)

Pueden solicitarse copias de este texto a la Consejería de Salud o acceder desde su página Web: <http://www.sas.junta-andalucia.es/>

Presentación

Con esta nueva publicación se pretende dar un paso más en el conocimiento de una de las principales causas de muerte de los andaluces: el Cáncer. Su contenido se presenta de forma clara en los mapas, lo que junto a la gran cantidad de información aportada en las tablas será, al menos así lo esperamos, de gran ayuda para los profesionales sanitarios gracias al nivel de desagregación alcanzado. Igualmente se presenta una visión general de los principales grupos de causas de defunción, así como un apéndice que es la continuación de la serie 'Estadísticas Vitales: Defunciones en Andalucía', de la que ya se dispone para los años 1992 a 1996. De este modo

conseguimos un doble objetivo: a la vez que afianzamos el Sistema Estadístico de Andalucía, incorporamos nuevas técnicas para la investigación epidemiológica.

Debo agradecer una vez más a los profesionales que forman parte de la Unidad de Estadísticas Vitales el empeño con que realizan su labor diaria, gracias al cual publicaciones como la presente son posibles.

JOSÉ LUIS GARCÍA DE ARBOLEYA Y TORNERO
CONSEJERO DE SALUD

1. Introducción.

El análisis espacial o geográfico de la mortalidad por causas es una buena técnica para sugerir estudios posteriores más específicos que expliquen las diferencias encontradas entre las áreas geográficas estudiadas. Esto se puede realizar principalmente a través de estudios de diseño ecológico, también conocidos como de correlación geográfica, los cuales ayudan a describir la relación entre las variaciones geográficas encontradas en las enfermedades estudiadas y la concomitante variación en el grado de exposición a factores, generalmente estilos de vida, dieta etc.; o mediante los estudios geográficos de movimientos migratorios, los cuales ayudan a determinar si los riesgos de enfermar y morir de los emigrantes de una región de alto riesgo a otra de bajo riesgo cambia con la migración, es decir se trata de separar el efecto del lugar del de las características personales

La mortalidad por cáncer es la segunda causa de muerte en Andalucía. En números absolutos, en 1975 causó en los hombres 4.760 defunciones, cifra que aumentó a 7.966 en 1993; esto supone el 18,3% y 26,9% de la mortalidad masculina. En las mujeres las muertes correspondientes a los mismos años fueron de 3.565 y 7.837 que representaban el 14,9% y 18,2% del total de muertes. La tendencia temporal es diferente para cada uno de los sexos. Hay una tendencia claramente ascendente en los hombres. En las mujeres, aunque

el porcentaje que suponen estas muertes sobre el total de las defunciones ha aumentado en cifras relativas, es ligeramente descendente. Los cánceres de colon, páncreas y pulmón, junto con los de sitio no especificado, han sido los que más han aumentado en los hombres, y ha descendido principalmente el de estómago. En las mujeres el cáncer de mama y los de sitio no especificado han sido los que han aumentado, descendiendo el resto de las localizaciones.

Las estrategias de prevención y control del cáncer y otras enfermedades hacen necesario disponer de buenos sistemas de información que ayuden a los responsables de los sistemas sanitarios a establecer prioridades de intervención y hagan posible el seguimiento y evaluación de las medidas adoptadas. Las estadísticas de mortalidad con sus limitaciones pueden cumplir esta función a falta de sistemas de información específicos de enfermedades como registros de cáncer o de otras enfermedades.

El atlas de mortalidad por cáncer y otras causas en España 1978-1992 ha servido como referencia en el presente trabajo, de tal manera que los mapas realizados con las tasas ajustadas por edad son directamente comparables con los de la citada publicación, ya que están hechos siguiendo la misma metodología: tasa ajustada por edad con la población estándar europea y la distribución en cinco rangos, aunque corresponden a periodos diferentes, Andalucía 1976-1996.

El objetivo principal de este trabajo es proporcionar un material que permita conocer el patrón de distribución espacial y temporal a nivel de pequeña áreas de las principales causas de mortalidad en Andalucía desde 1976 a 1996, detectar la existencia de agrupaciones espaciales suministrar

algunos indicadores que cuantifiquen en términos absolutos y relativos las diferencias encontradas y que esto sirva para sugerir análisis más detallados.

El trabajo se ha estructurado siguiendo cada una de las causas seleccionadas en una serie de mapas y tablas de indicadores. Para cada causa se ha elaborado un mapa con las tasas de mortalidad ajustadas por edad a nivel de distrito sanitario, un segundo mapa con la razón de tasas entre la media de Andalucía y la correspondiente a cada distrito sanitario ajustada por edad y periodo, y un tercer mapa con las tendencias temporales que presenta la razón de tasas en cada distrito si se compara con la media de Andalucía y el primer periodo estudiado, 1976-1982. Esto se ha hecho para cada uno de los sexos y se han utilizado las mismas escalas en los histogramas que acompañan a los mapas de las tasas ajustadas por edad para que sean directamente comparables. Además, el mapa de las tasas ajustadas por edad se acompaña del valor de un estadístico que mide la agregación espacial del indicador, el estadístico D, y el valor de la p asociada. En forma de apéndice se incluyen una serie de indicadores que van desde la mortalidad general hasta la esperanza de vida a nivel provincial correspondientes al año 1996 y dan continuidad a la publicación Estadísticas Vitales: Defunciones en Andalucía 1992-1995, aparecida el año pasado.

Material y métodos.

Las defunciones de la 8ª y 9ª Clasificación Internacional de Enfermedades correspondientes a los años 1976-1991 provienen de las publicaciones del Instituto Nacional de Estadística, y del Instituto de Estadística de Andalucía (IEA) las de los años 1992 a 1996. De las variables recogidas en

los Boletines Estadísticos de Defunción se han utilizado el sexo, edad, fecha de defunción, municipio de residencia, además de la causa básica de defunción; se han seleccionado las defunciones de los residentes en Andalucía ocurridas en el periodo comprendido entre 1976 y 1996; los datos son definitivos para todos los años del periodo menos los de 1995 y 1996 que son provisionales hasta su publicación por el INE, lo cual quiere decir que pueden faltar algunas defunciones de residentes andaluces ocurridas fuera de Andalucía. La lista de causas con sus correspondencias a tres dígitos de la CIE 9 se presenta en el anexo 1.

Para realizar el análisis espacial las defunciones se han agrupado, siguiendo el mapa sanitario de Atención Primaria, en Distritos Sanitarios. Definidos como “la demarcación geográfica para la planificación, prestación y gestión de los Servicios de Atención Primaria” y se ha utilizado la delimitación territorial oficial de los distritos sanitarios, publicada en el Boletín Oficial de la Junta de Andalucía excepto en los distritos sanitarios urbanos. Las grandes ciudades aparecen como una unidad de análisis. El resultado son 60 unidades territoriales que se seguirán llamando distrito sanitario (ver anexo) y se corresponden con el mapa sanitario de Atención Primaria; excepto en el caso de Cádiz en el que una pequeña parte de la ciudad pertenece al Distrito Bahía, y en las siguientes capitales de provincia que tienen más de un distrito sanitario: Córdoba 2, Granada 2, Málaga 4 y Sevilla 5. Los datos de población de los distritos sanitarios por grupos de edad y sexo se han obtenido de las proyecciones realizadas por el IEA. Estos cálculos se realizaron en grupos quinquenales y para intervalos de cinco años, se han estimado las poblaciones

anuales mediante una interpolación, ajustando a los totales provinciales y regionales.

Las personas-año de exposición para el cálculo de las tasas específicas por edad y sexo para todo el período 1976-96 se obtuvieron sumando las poblaciones anuales estimadas a 1 de Julio de cada uno de los distritos sanitarios. De la misma forma se ha procedido para agruparlas en los tres periodos en los que se ha dividido el total de los años estudiados. Es decir, las poblaciones de los tres periodos de siete años: 1976-1982, 1983-1989 y 1990-1996, en que se ha dividido la serie de años analizados, se han obtenido sumando las poblaciones anuales de cada uno de los distritos sanitarios.

Para comparar las diferencias de mortalidad entre los distritos sanitarios se han calculado las tasas ajustadas por edad de la mortalidad por causas, mediante el método directo, para el conjunto del período. Como población estándar se ha utilizado la europea.

Mediante modelos de regresión de Poisson se han calculado la razón de tasas de mortalidad por causas entre Andalucía y cada distrito sanitario y la tendencia temporal de los mismos. Como variable dependiente se han utilizado las defunciones y como independientes los distritos sanitarios de residencia, la edad y el año de defunción. Los distritos sanitarios se han categorizado en sesenta unidades, desde el 1 al 60, y el conjunto de Andalucía como 0. La variable edad se categorizó en cinco niveles: 0, de 15 a 44 años; 1, de 45 a 54 años; 2, de 55 a 64 años; 3, de 65 a 74 años; y 4, 75 años y más. La variable periodo en tres: 0, de 1976 a 1982; 1, de 1983 a 1989; y 2, de 1990 a 1996. Se ha ajustado un modelo para cada sexo. Como nivel de referencia para las comparaciones se ha utilizado las tasas de mortalidad de Andalucía en el grupo

de edad de 15 a 44 años y el periodo de 1976 a 1982. La razón de tasas de cada distrito sanitario con Andalucía se ha realizado incluyendo en el modelo las variables distrito sanitario, edad y periodo y para el incremento anual del riesgo se ha incluido además el término de interacción distrito sanitario con periodo. El análisis se ha llevado a cabo mediante el programa EGRET

La construcción de los mapas se ha hecho con EpiMap, que permite la edición de mapas a partir de ficheros de límites geográficos y de datos. Para conocer si las agrupaciones que muestran los mapas han ocurrido al azar se ha utilizado un método estadístico que consiste en la observación de pares de distritos sanitarios contiguos, midiendo sus diferencias en el “ranking” de las tasas. Para ello se calcula un valor D que es la diferencia media en el “ranking” de todos los K pares de distritos sanitarios adyacentes. Esto da una idea de la agregación espacial, es decir, si D es muy pequeña los distritos sanitarios con niveles de riesgo parecido están próximos. Para conocer la distribución de probabilidad de la variable D se ha estimado mediante simulación.

Para los indicadores presentados en el anexo se ha utilizado la misma metodología que la de la publicación a que da continuidad.

3. Contenido de mapas y tablas¹.

En **el primer mapa** se representan las tasas ajustadas por edad de mortalidad para el periodo de 1976 a 1996 por distrito sanitario. Se han utilizado una agrupación de los sesenta distritos sanitarios en siete rangos con el siguiente criterio: tres distritos sanitarios con las tasas más elevadas en el intervalo superior que se ha representado en rojo intenso, a continuación los cinco

¹ En este resumen sólo se incluyen las tablas más relevantes. Los mapas y todas las tablas pueden consultarse en la dirección web indicada o en el texto original

distritos sanitarios con los siguientes valores de sus tasas más elevados que se han representado en un naranja fuerte, y los diez distritos sanitarios con los sucesivos valores más altos de sus tasas representados en un naranja suave. En un intervalo central que se ha coloreado en amarillo se incluyen los 24 distritos sanitarios con valores intermedios de sus tasas. A partir de aquí se han agrupado los valores bajos siguiendo el mismo criterio: los tres distritos sanitarios con las tasas más bajas en el rango inferior representado por un tono fuerte del verde, a continuación los cinco distritos sanitarios con las siguientes tasas más bajas en un verde más claro, y los diez distritos sanitarios con las tasas bajas pero cercanas a la zona intermedia con una tonalidad más suave del verde. Los mismos colores se han utilizado en el histograma que acompaña al mapa. En él se ha añadido en color negro el valor de la tasa del conjunto de Andalucía. Además se presenta el valor del estadístico D que da una idea de la existencia de patrones de agregación espacial. Una buena lectura del mapa sería ver si hay patrón de agregación espacial mediante el valor de la D y su significación estadística y a partir de ahí comprobar que el gradiente de los colores va de las zonas de más alta mortalidad, siempre representada por tres distritos en rojo intenso a las de baja mortalidad de los tres distritos con el verde fuerte y si esta distribución sigue una dirección este-oeste, costa-interior, etc.

El **segundo mapa** muestra el riesgo relativo de cada uno de los distritos sanitarios tomando como referencia la tasa del conjunto de Andalucía, ajustado por edad y periodo mediante un modelo de Poisson. Se han elegido siete rangos utilizando los mismos colores que en el mapa anterior. Los riesgos relativos van desde 0,5 hasta 1,5 que se interpreta como un 50%, de menos a

más, de riesgo de morir en esos distritos sanitarios que la media de Andalucía, siendo el valor 1 el riesgo igual a la media de Andalucía.

El **tercer mapa** representa la tendencia temporal de cada distrito sanitario. Se han calculado los cambios anuales de la mortalidad en cada distrito sanitario tomando como referencia el conjunto de Andalucía en el primer periodo (1976-1982) mediante un modelo de Poisson que incluía la interacción distrito sanitario periodo. El rango de la escala de colores va del 0,91 hasta 1,10 que representa un descenso o incremento anual del 10%, seguidos del 3%, y 1% en los siguientes rangos. Los colores rojos indican las zonas de aumento del riesgo de morir y los colores azules las de descenso.

En **las tablas** se incluyen los distritos sanitarios ordenados por provincias y código, y contiene la siguiente información:

Numero absoluto de defunciones (Casos) en el periodo de 1976 a 1996.

Edad media (EM) a la que produjeron las defunciones.

Porcentaje de defunciones (PDef), para el cáncer sobre el total de cánceres y para el resto de las causas sobre el total de defunciones.

Tasa bruta (TB) de mortalidad.

Tasa ajustada por edad (TEE), utilizando la población estándar europea.

Tasa ajustada por edad (TEW) utilizando la población estándar mundial.

Tasa truncada ajustada (35-64 años) por edad (TATRU) con la población estándar europea.

Tasa acumulada (TAc) de muerte por cien. Representa el riesgo de morir desde el nacimiento hasta los 75 años si no existiesen causas competitivas de muerte, es decir el riesgo de morir por una causa si se eliminasen el resto de causas.

Tasa de Años Potenciales de Vida Perdidos ajustada por edad (APVP) con la población estándar europea entre 1 y 70 años de edad.

Razón de tasas de cada distrito sanitario frente a la media andaluza (RR), se puede interpretar como un riesgo relativo en el que el nivel de referencia es el conjunto de Andalucía. Está ajustado por edad y período de defunción, a diferencia de la TEE que sólo está ajustado por edad.

Tendencia temporal (TT), razón de tasas de incremento anual. Se ha tomado como referencia el primer periodo de estudio (1976-1982). Un 1,10 se interpreta como un incremento de un 10% cada año.

4. Resultados.

En este apartado se incluyen unos comentarios muy generales sobre los resultados más relevantes encontrados. En los mapas y tablas se presenta una información muy detallada de cada uno de los distritos sanitarios analizados, así como su relación con el resto de Andalucía para cada una de las causas estudiadas. En las referencias bibliográficas se han seleccionado principalmente los trabajos que hacen mención expresa de la mortalidad en Andalucía y factores relacionados con ella.

En Andalucía el cáncer de pulmón es el más frecuente en los hombres con una tendencia claramente ascendente, seguido por el de próstata; en las mujeres es el cáncer de mama el que presenta las tasas más elevadas, seguido del de útero. Los cánceres de estómago, hígado, mal definidos y colon ocupan las siguientes posiciones tanto para hombres como para las mujeres (ver anexo 3). En conjunto, el cáncer es la segunda causa de mortalidad tanto en los hombres como en las mujeres. En los primeros con una tendencia

claramente ascendente y en las mujeres estabilizada, lo que contrasta con la tendencia descendente de la mortalidad general en ambos sexos.

La distribución espacial de la mortalidad por todos los tipos de cáncer no es homogénea (valores de D pequeños y estadísticamente significativos), habiendo zonas en las provincias de Cádiz, Sevilla y Huelva con riesgos de morir por esta causa muy por encima de la media de Andalucía.

Cáncer de cavidad bucal y faringe.

La epidemiología descriptiva de este tumor puede explicar las diferencias encontradas con relación a una mayor exposición a factores de riesgo como son el consumo de tabaco y alcohol, así como el déficit de algunas vitaminas. El consumo de tabaco y alcohol conjuntamente supone un riesgo 20 veces mayor con respecto a las personas que no consumen ninguna de estas dos sustancias. Como se ha puesto de manifiesto en otros trabajos, en Andalucía hay un claro factor de agregación espacial en el caso de los hombres: el distrito de Bahía de Cádiz tiene un riesgo relativo de 1,59, con una tendencia creciente de un 16% anual respecto a la media de Andalucía. La razón entre las tasas estandarizadas para hombres y mujeres en el conjunto de Andalucía es de 7,84.

Cáncer de estómago.

Aunque existe cierta incertidumbre, las hipótesis que relacionan factores dietéticos y cáncer de estómago tienen cierta consistencia desde el punto de vista epidemiológico y experimental. Son factores cancerígenos los carbohidratos y los nitritos de la dieta; los datos epidemiológicos indican que la

dieta explica la diferente distribución de la mortalidad por cáncer de estómago en la población general.

Recientemente se ha asociado la infección por *Helicobacter pylori* con el cáncer de estómago. En Andalucía el cáncer de estómago ocupa la tercera posición dentro de la mortalidad por cáncer, prácticamente igualado con el cáncer de próstata y detrás del de pulmón. Su tendencia es descendente como en la mayoría de los países desarrollados. Es un cáncer más frecuente en hombres con una razón de sexos de 2,25. La distribución por distritos sanitarios no presenta el patrón típico de la mortalidad por cáncer, sino que, en los hombres, junto al alto riesgo de morir por esta causa del distrito de Cádiz, se sitúa el distrito de Guadix; en las mujeres vuelven a ser los distritos de Andalucía Oriental (Alcalá la Real) los que presentan el mayor riesgo junto con la Sierra Norte de Sevilla. Tanto para hombres como para mujeres existe una clara agregación espacial.

Cáncer de colon.

El cáncer de colon está aumentando en los países desarrollados. Todos los factores de riesgo conocidos en la población general son controvertidos. Cuando se observa la relación entre factores alimentarios y cáncer colon rectal los estudios realizados al respecto no son concluyentes, aunque todos establecen dicha relación. Una dieta rica en proteínas ha sido el factor dietético más relacionado con la aparición de este cáncer. Los estudios que lo relacionan con dietas ricas en fibras han dado resultados contradictorios: en unos aparece como un factor protector y en otros como favorecedores de la etiología del cáncer de colon. Otros factores de riesgo que se han relacionado

con este cáncer han sido los niveles sanguíneos de colesterol, los ácidos biliares en las heces, etc. La razón de sexos está en 1,31. Los distritos de Sevilla en hombres y de Cádiz en mujeres son los que tienen mayor riesgo de morir por esta causa con un claro patrón de agregación espacial tanto para hombres como para mujeres.

Cáncer de recto.

Las dietas ricas en grasas saturadas es el factor de riesgo más relacionado con la aparición del cáncer de recto. La razón de sexos es de 1,48. Los distritos de las provincias de Cádiz y Sevilla, tanto para hombres como para mujeres, son los que presentan las tasas más elevadas. Solamente se ha evidenciado agregación espacial en el caso de la mortalidad de los hombres, no siendo así en las mujeres. La dificultad de garantizar la correcta clasificación tanto del cáncer de colon como el de recto ha hecho que en algunos trabajos se analicen conjuntamente. Su distribución en Andalucía es diferente para el cáncer de colon y de recto.

Cáncer de hígado.

Los principales factores de riesgo para este cáncer son la infección por el virus de la hepatitis B o C y el consumo de alcohol, ocupando el resto de los otros factores (consumo de anticonceptivos en mujeres, y factores alimenticios) un papel muy secundario. La razón de tasas entre hombres y mujeres para el conjunto de Andalucía es de 1,65. El hígado es un órgano donde se localizan metástasis de otros cánceres, por ello la mortalidad por este tipo de cánceres puede estar influida por la mejora su diagnóstico y certificación. De tal manera

que un buen diagnóstico debe diferenciar si el cáncer es primario o metastásico. Tanto en el cáncer primario de hígado como en el conjunto hay una fuerte agregación espacial en los hombres y no existía en las mujeres. En los hombres los distritos de Cádiz y Bahía junto con la Línea son los que mayores tasas presentan.

Cáncer de páncreas.

Las causas de este cáncer no son claras. Se asocia al consumo de alcohol y tabaco así como a algunas enfermedades del páncreas y a factores dietéticos. De ellos, el tabaco es el factor de riesgo que con mayor evidencia se relaciona con la aparición del cáncer de páncreas. Otra característica importante es su baja supervivencia, por lo cual los datos de mortalidad son un buen indicador de la magnitud del problema sanitario que representa. En su distribución espacial existe una fuerte agregación. El distrito sanitario de Sierra Norte de Sevilla destaca por sus altas tasas, así como por su tendencia temporal con un aumento de un 33% anual para el sexo masculino; las mujeres no presentan un patrón de agregación espacial (valores de D altos y no significativos estadísticamente).

Cáncer de pulmón.

Es la primera causa de mortalidad por cáncer en los hombres con mucha diferencia de la siguiente. La tendencia en Andalucía, como en otras zonas de España, es a aumentar. La relación entre el consumo de tabaco y cáncer de pulmón es evidente, de tal manera que un incremento de la mortalidad se puede asociar a un aumento en el consumo de tabaco. Por otra parte, la

reducción en el consumo de tabaco puede tardar años en tener efecto en la reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón. La situación es completamente diferente en las mujeres, con una razón hombres/mujeres de casi 13 y una tendencia ligeramente decreciente, aunque el aumento del consumo de tabaco en las mujeres hace prever el consiguiente aumento de la mortalidad por esta causa. Los distritos sanitarios de las provincias de Cádiz y Sevilla son las que mayores riesgos de mortalidad presentan, especialmente en los hombres, con una clara agregación espacial en ambos casos.

Cáncer de piel.

En este grupo se analizan los cánceres de piel excluyendo al melanoma. Los factores de riesgo son principalmente la exposición a los rayos ultravioleta. Una característica es que produce la muerte a edades avanzadas, por su buen pronóstico una vez diagnosticado. Presenta las tasas más bajas de mortalidad por cáncer, tanto para los hombres como para las mujeres. Los riesgos de mortalidad por este cáncer se concentran en la provincia de Almería, siendo especialmente significativa la situación del distrito sanitario de Alto Almanzora.

Cáncer de mama.

Es el más frecuente de todos los cánceres femeninos en Andalucía y la primera causa de mortalidad prematura por delante de los accidentes de tráfico en años potenciales de vida perdidos. Se ha asociado a factores de riesgo dietéticos, hormonales y genéticos, especialmente en grupos socioeconómicos altos. Su tendencia es ascendente en el conjunto de Andalucía; en su distribución espacial es llamativa la concentración en la provincia de Sevilla,

seguida de la Bahía de Cádiz. Sevilla no sólo presenta los riesgos más altos, sino que en muchos de sus distritos la tendencia es creciente. Los programas de detección precoz del cáncer de mama a partir de los 50 años han tenido su impacto en la disminución de la mortalidad, lógicamente en las mujeres postmenopáusicas.

Cánceres de útero.

Se incluye una serie de cánceres con patrones histológicos, pronóstico y factores de riesgo diferentes; el cáncer de cuello de útero se ha relacionado con hábitos sexuales e infección por virus y el de cuerpo con factores hormonales. Se ha analizado en conjunto (cáncer de útero) por los problemas que presenta su clasificación a partir de los datos consignados en la certificación de la causa de muerte. Si comparamos las distribuciones espaciales del cáncer de útero con las de los cánceres de útero localizados, hay diferencias evidentes: mientras que en el cáncer de útero en conjunto y otros tumores de útero existe una fuerte agregación espacial, para el cáncer de cuello de útero y para el cáncer de cuerpo de útero la evidencia de agregación espacial es muy escasa.

Cáncer de ovario.

Una de las características epidemiológicas de estos cánceres es que alrededor de una cuarta parte se diagnostican en mujeres menores de 50 años con excepción de un pico a los ochenta años y su baja supervivencia: un 31% a los cinco años, con importantes diferencias en función de la edad y la extensión tumoral al diagnóstico. Tiene una fuerte agregación espacial, con un patrón parecido al que presenta el cáncer de mama; las provincias de Cádiz y Sevilla concentran los distritos sanitarios con las tasas más altas.

Cáncer de próstata.

Junto con el de estómago, se sitúa después del cáncer de pulmón como causa de mortalidad por cáncer. Afecta a personas muy mayores y no hay factores de riesgo bien establecidos. En Andalucía y España muestra unas tasas de mortalidad bajas en relación con otros países de la Comunidad Europea y su tendencia es bastante estable. Presenta un patrón claro de agregación espacial que se concentra en distritos de las provincias de Sevilla y Cádiz, si se exceptúa el distrito de Roquetas que presenta las tasas más elevadas.

Cáncer de riñón.

Es un cáncer poco frecuente. Presenta una razón hombre/mujer de 2,27. Se ha relacionado con el consumo de tabaco, analgésicos que contienen fenacetinas y las micotoxinas incluidas en los alimentos. Presenta agregación espacial sobre todo en las mujeres, destacando el distrito sanitario de Palma del Río en Córdoba tanto en hombres como en mujeres.

Cáncer de encéfalo.

Al igual que el anterior es poco frecuente. Supone el 2,25% y el 2,45% para hombres y mujeres respectivamente de todas las muertes por cáncer en el conjunto de Andalucía. La razón hombres-mujeres es de 1,59. La edad media en los hombres y en las mujeres es de 53,39 y 54,92 respectivamente. Estos tumores presentan problemas de diagnóstico, aunque actualmente con las nuevas tecnologías ha mejorado substancialmente. Es el tipo de cáncer más frecuente en los menores de un año. Los hombres presentan una clara agregación espacial, siendo los distritos de Morón y Alcalá-Dos Hermanas en la provincia de Sevilla y el de Palma del río en Córdoba los que tienen las tasas más elevadas. En las mujeres no se aprecia agregación espacial.

Se ha encontrado hasta dos veces más de riesgo por este cáncer en los trabajadores de la industria petroquímica; también se ha relacionado con la exposición al asbestos, así como en los trabajadores de la industria eléctrica y la agricultura.

Linfomas no Hodgking

Son un grupo de neoplasias, en su mayor parte procedentes del sistema linfoide muy heterogéneo en cuanto a su histología, inmunología, clínica y pronóstico. España se encuentra entre los países de la Comunidad Europea con menores tasas de mortalidad por esta causa; los cambios de diagnósticos y de certificación han debido a contribuir al aumento de la mortalidad por esta causa. Existe un patrón de agregación espacial tanto para hombres como para mujeres, aunque diferentes. En los hombres son los distritos sanitarios de

Écija, Huelva y Serranía de Ronda los que presentaban las tasas más elevadas y en las mujeres los de Alcalá-Dos Hermanas, Cádiz y Costa de Granada.

Leucemias

La etiología de este grupo de patologías es incierta, si se exceptúa las radiaciones ionizantes y el benceno en las leucemias mieloides. Las leucemias en la infancia y en la juventud son por regla general agudas y en la vejez son crónicas. En la razón de sexos hay una vez y media veces más mortalidad en los hombres que en las mujeres. La efectividad del tratamiento es mayor en la medida que se diagnostican en personas más jóvenes, esto implica que la mayor mortalidad en personas mayores no sólo refleja la mayor incidencia, sino también la supervivencia de las leucemias de edades jóvenes. En el mapa sanitario de Andalucía no se ha encontrado agregación espacial ni para los hombres ni para las mujeres.

Diabetes.

La mortalidad por diabetes ha aumentado en números absolutos y en tasas crudas, pero ha disminuido al ajustar los indicadores por edad en Andalucía en los últimos años, lo que puede estar relacionado con una mejor atención sanitaria hacia los pacientes diabéticos. Entre las características epidemiológicas más destacables de esta enfermedad está el que produce mayor mortalidad en las mujeres que en los hombres. La distribución espacial presenta una agrupación, sobre todo en mujeres, en los distritos sanitarios de las provincias de Sevilla y Cádiz fundamentalmente. Entre los factores de riesgo relacionados con la diabetes se encuentran, además del envejecimiento

de la población en los países desa-rollados, el sedentarismo, mayor consumo de azúcares refinados y productos elaborados, la mayor prevalencia de obesidad, entre otros.

Enfermedades cardiovasculares.

En la actualidad son la principal causa de mortalidad en los países industrializados con una clara tendencia descendente en las últimas décadas. La particularidad que presenta Andalucía junto con España con respecto a otros países del entorno socioeconómico es que el descenso se ha producido a expensas de las enfermedades cerebrovasculares más que al experimentado por la cardiopatía isquémica. Existe un patrón claro de agregación espacial de la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en conjunto así como para las enfermedades isquémicas del corazón en hombres y mujeres, y para las enfermedades cerebrovasculares en los hombres; los distritos sanitarios de Andalucía occidental presentan tasas más elevadas que los de Andalucía oriental; en cuanto a la cardiopatía isquémica tanto para los hombres como para las mujeres el distrito sanitario de Málaga presenta los riesgos más elevados de morir por esta causa. Los principales factores de riesgo asociados a la aparición de este grupo enfermedades son de los mejores establecidos: consumo de tabaco, hipercolesterolemia e hipertensión arterial

Enfermedades del aparato respiratorio.

Este conjunto de enfermedades es la tercera causa de mortalidad en Andalucía, dentro de ellas la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la neumonía son las responsables de la mayor parte de las defunciones.

Suponen un 11,49% y 8,34% del total de las defunciones para hombres y mujeres respectivamente, con una razón de hombre/mujeres de 2,43; las EPOC son mucho más frecuentes en los hombres por su relación directa con el consumo de tabaco, así la razón de tasas hombre mujeres era de 4,10; sin embargo para las neumonías la razón de sexos estaba en 1,6 por su relación con procesos infecciosos. En la distribución espacial se aprecia una agrupación para todo este grupo de enfermedades excepto para la neumonía en las mujeres (valor de D elevado y no significativo estadísticamente). Lo más destacable son las altas tasas de mortalidad por EPOC en los distritos sanitarios de Linares y Andújar tanto para hombres como para mujeres, por ser la provincia de Jaén la que mejores indicadores de mortalidad en general.

Enfermedades del aparato digestivo.

Dentro de este amplio grupo de enfermedades se ha analizado separadamente la cirrosis hepática por ser una la entidad nosológica más importante como causa de mortalidad dentro de él. En conjunto representan un 7,20% del total de las defunciones en los hombres y un 5,11% en las mujeres. De los 17 grandes grupos de causas de la CIE-9 ocupan el cuarto lugar como causa de muerte en Andalucía. Está bien establecida la estrecha relación entre las alta ingesta de alcohol y la aparición de cirrosis hepática. La razón entre hombres y mujeres de las tasas de mortalidad es de 2,24 para todo el grupo y de 3,49 para la cirrosis hepática. Existe un claro patrón de agregación espacial de la mortalidad por esta causa tanto en hombres como en mujeres, tanto para la cirrosis hepática así como para todo el grupo de causas.

Enfermedad renal.

En este grupo se han incluido desde la glomerulonefritis aguda hasta la insuficiencia renal crónica que pueden estar provocadas por causas infecciosas o de origen idiopático, como son la mayor parte de las insuficiencias renales crónicas. Han supuesto el 1,27% del total de las defunciones en los hombres y 1,54% en las mujeres, con una razón de tasas entre hombres y mujeres de 1,46. Tanto para hombres como para mujeres existe una fuerte agregación espacial.

Causas mal definidas.

A este grupo van a parar todos los diagnósticos de causas de muerte no claramente establecidos. En las estadísticas de mortalidad se utilizan como indicador de calidad de la certificación médica de las causas de defunción, entre otros motivos porque sirve para realizar comparaciones con otros países. Lógicamente aumentan con la edad ya que es más difícil establecer cuál ha sido la causa de muerte en una persona mayor que en una joven. No existe agregación espacial ni para hombres ni para mujeres en la mortalidad por esta causa de lo cual se puede inferir que las malas prácticas de certificación de los médicos en Andalucía están distribuidas de una manera aleatoria en el periodo estudiado.

Causas externas.

De este grupo de causas se han estudiado por separado los suicidios, accidentes de tráfico y las caídas accidentales. Es un grupo muy heterogéneo. Los accidentes de tráfico tienen una gran importancia por afectar a personas

jóvenes y ser la primera causa de mortalidad en años potenciales de vida perdidos. La mortalidad por accidentes de tráfico tiene una fuerte agregación espacial concentrándose tanto para hombres como para mujeres en el distrito sanitario de Roquetas de Almería. Sin embargo, en las caídas accidentales no se observó ninguna agregación espacial. Para el conjunto de las causas externas vuelve a haber un patrón de agregación espacial continuando el distrito sanitario de Roquetas con las tasas más elevadas por estas causas.

Suicidios.

La mortalidad por suicidios ha experimentado un importante aumento en los hombres de Andalucía en los últimos años; este incremento se ha producido principalmente en hombres jóvenes y en menor medida en los grupos de más edad, aunque la muerte por esta causa aumenta a medida que aumenta la edad, encontrando importantes diferencias, además de por las variables sexo y edad, por el estado civil. En cuanto a la distribución espacial, el riesgo de morir no está distribuido homogéneamente en todo el territorio Andaluz. Los distritos sanitarios de Alcalá la Real en Jaén y los de Loja y la Alpujarra en Granada tienen un riesgo de morir por esta causa tres veces superior a la media de Andalucía. Las enfermedades mentales, los antecedentes familiares, así como el consumo de drogas y alcohol son los factores de riesgo generales de la mortalidad por esta causa.

Mortalidad general

La mortalidad general no está distribuida homogéneamente en todo el territorio andaluz. Al estudiar al mapa sanitario se pone de manifiesto que

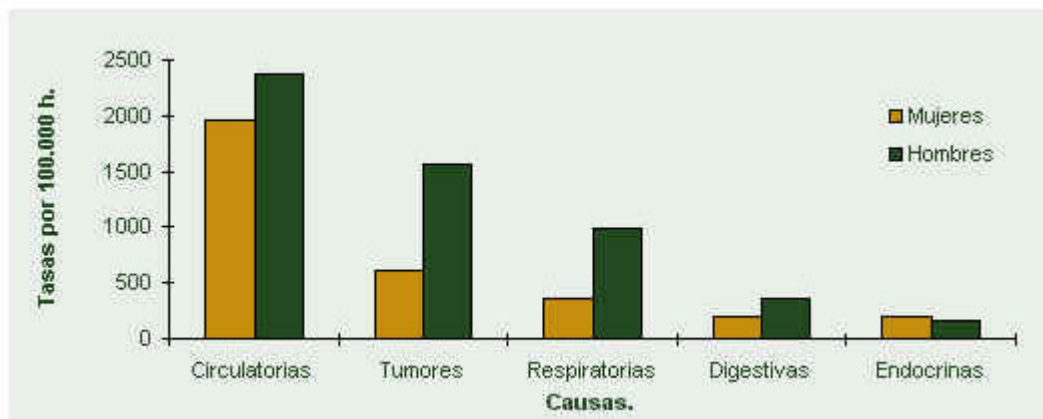
existe una fuerte agregación espacial, en las mujeres es el indicador que presenta mayor grado de agregación espacial, y en conjunto son los distritos sanitarios de las provincias de Cádiz, Sevilla y Huelva las que mayores tasas presentan. En el mapa de tendencias dominan los colores que indican descenso más que ascenso de la mortalidad, visto de una forma general.

MORTALIDAD POR LAS PRINCIPALES CAUSAS. MAYORES DE 64 AÑOS, 1996-1998. ANDALUCÍA. TSTD (Tasas por 100.000 h.)

	1996		1997		1998	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Circulatorias	2403,09	1984,91	2295,83	1918,94	2369,27	1953,90
Tumores	1532,01	616,02	1520,21	604,96	1566,29	602,85
Respiratorias	914,96	319,26	888,71	335,90	981,77	352,46
Digestivas	362,78	223,54	338,11	206,47	352,95	203,24
Endocrinas	156,97	192,53	152,22	180,61	166,77	191,29

Fuente: Registro de Mortalidad de Andalucía.

MORTALIDAD POR LAS PRINCIPALES CAUSAS. MAYORES DE 64 AÑOS, 1998. ANDALUCÍA. TSTD



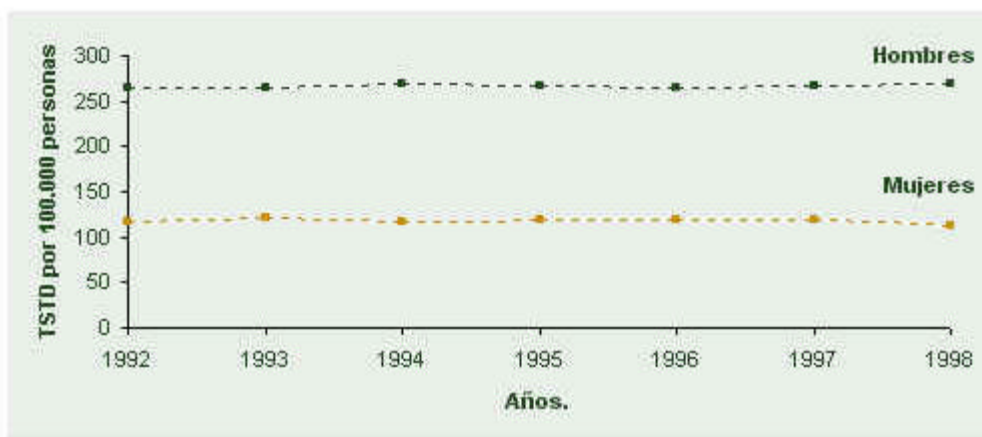
TSTD: Tasa Estandarizada por 100.000 h.

**MORTALIDAD POR LAS PRINCIPALES CAUSAS DE 15 A 64 AÑOS, 1992-1995.
ANDALUCÍA. (Tasas por 100.000 h.) TSTD**

	1992		1993		1994		1995	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Tumores	150,23	74,06	148,97	74,63	150,84	75,56	144,19	74,32
Circulatorias	107,04	39,83	99,00	36,93	94,86	34,54	98,70	34,95
Externas	68,91	13,61	58,82	12,18	57,46	11,37	55,74	11,43
Endocrinas	24,53	6,72	28,67	6,63	32,21	7,74	40,22	9,80
Digestivas	42,32	11,18	39,95	9,97	37,14	9,66	36,89	9,42

Fuente: Registro de Mortalidad de Andalucía.

MORTALIDAD POR TUMORES, 1992-1998. ANDALUCÍA. TSTD.



TSTD: Tasa Estandarizada por 100.000 h.

MORTALIDAD POR LAS PRINCIPALES CAUSAS, 1992-1995. ANDALUCÍA. TSTD.

	1992		1993		1994		1995	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Circulatorias	356,48	264,95	349,89	264,65	322,36	249,95	321,64	242,39
Tumores	265,21	117,98	265,75	121,28	269,34	118,00	267,79	118,37
Respiratorias	109,21	38,69	120,97	42,72	112,22	41,43	119,99	41,24
Digestivas	69,83	31,59	66,98	31,33	64,07	28,95	63,80	29,47
Externas	61,66	15,64	52,21	14,88	53,81	13,98	51,26	14,78
Endocrinas	35,33	27,82	37,21	28,07	40,69	28,88	46,25	28,87

Fuente: Registro de Mortalidad de Andalucía.
TSTD: Tasa Estándar de Mortalidad por 100.000 habitantes

MORTALIDAD POR LAS PRINCIPALES CAUSAS, 1996-1998. ANDALUCÍA. TSTD.

	1996		1997		1998	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Circulatorias	327,87	240,01	313,47	232,64	324,03	234,77
Tumores	264,71	118,37	267,76	119,57	269,45	113,32
Respiratorias	117,04	39,30	111,59	41,16	123,50	43,21
Digestivas	63,19	31,32	60,32	28,66	60,90	27,72
Externas	55,89	17,72	54,34	14,24	55,18	16,60
Endocrinas	45,26	27,43	34,96	25,25	32,58	25,62

Fuente: Registro de Mortalidad de Andalucía.
TSTD: Tasa Estándar de Mortalidad por 100.000 habitantes.

BIBLIOGRAFIA

1. Elliot P, Cuzik J, English D, Stern R. Geographical & Environmental Epidemiology. Methods for Small-Areas Studies. Oxford University Press, 1992.
2. Ruiz Ramos M, González Rodríguez F, Ramos León JM, Muñoz Bellerín J, Perea Romero J. Evolución de la mortalidad por cáncer en Andalucía, 1975-1993. Comunicación al VI Congreso de la SESPAS/XIII Reunión de la SEE. Gaceta Sanitaria. Suplemento/Septiembre-Octubre, 1995 n. 50, Vol 9:
3. López-Abente Ortega G, Pollán Santamaría M, Escolar Pujolar A, Errezola Saizar M, Abraira Santos V. Atlas de mortalidad por cáncer y otras causas en España 1978-1992. Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer. Madrid. España, 1996.
4. Sánchez Burson JM. Compendio de legislación sanitaria andaluza. Sevilla. Consejería de Salud y Asuntos Sociales, 1989.
5. Consejería de Salud y Asuntos Sociales. Orden por la que se modifica el Mapa de Atención Primaria de Salud de Andalucía. BOJA 1991; 11:598-601.
6. Breslow NE, Day EN. Statistical Methods in Cancer Research. Volumen II. The design of Cohort Studies. Lyon: IARC, 1987.
7. Anónimo. EGRET: Reference Manual. Seattle: Statistics and Epidemiology Research Corporation, 1985-1990.
8. Walter SD. The Analysis of Regional Patterns in Health Data. I. Distributional Considerations. American Journal of Epidemiology 1992; 136:730-741.
9. Ríos S. Modelización. Alianza Universidad. Madrid. España, 1995.
10. Ruiz Ramos M, Viciano Fernández F. Tendencia y distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de mama en Andalucía (1976-1995). Atención Primaria Vol 20 Núm 6: 299-304.
11. Fornieles Garcia Y, Rodriguez Sanchez M, Miñano Moral R, Calzas Urrutia A, Garcia Vall MJ. El cáncer en granada. Incidencia y mortalidad. 1988-90. Granada. Carmen Martines Garcia, editora. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada, 1994.
12. Borrás JM, Borrás J, Viladiu P, Bosch FX. Epidemiología y prevención del cáncer en Cataluña. 1975-1992. Barcelona. Institut Català d'Oncologia. Barcelona, 1997.
13. Ramírez Fernández R, Bosch José X. Evolución de la mortalidad por cáncer en Andalucía, 1975-1985. Sevilla. Consejería de Salud. 1992.
14. López-Abente Ortega G, Pollán Santamaría M, Ruiz Tovar M, Jiménez Rodríguez M, Vázquez Vizoño F. La mortalidad por cáncer en España, 1952-1986.

Madrid. Centro Nacional de Epidemiología, 1992.

15. Ruiz Ramos M, Fernández Fernández I, Hermosín Bono T, Viciano Fernández F. Tendencia de la mortalidad por diabetes mellitus. Andalucía, 1975-1994.

Rev Clin Esp 1998; 198:496-501.

16. Ruiz Ramos M, Gamboa Antiñolo F. Evolución de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Andalucía: años 1975-1992 Med Clin(Bar) 1996; 107: 685-688.

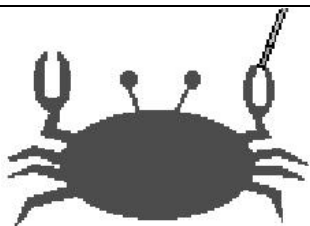
17. Aranda Lara P, Villar Ortiz J. Estudio epidemiológico andaluz sobre factores de riesgo vascular. Sevilla. Consejería de Salud, 1993.

18. Ruiz Ramos M, Muñoz Bellerín J, Ramos León JM, Gil Arrones J, Ruiz Pérez Y, Muriel Fernández R. Tendencia de la mortalidad por suicidios en Andalucía desde 1976 a 1995. Gac Sanit. En prensa.

Zona de Exploración

Accesos para Oncología	Links de Oncología de Interés General: UICC: http://www.uicc.ch/ NSABP: http://www.nsabp.pitt.edu/ ASCO: http://www.asco.org/ PDQ: http://imsdd.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/pdqphysp.menu.html
Enlaces Utiles	EORTC (Telescan): http://telescan.nki.nl/spanish/index.html Oncolink (Univ. Pennsylvania): http://oncolink.upenn.edu/resources/ Ovid (con clave permite acceso a texto completo): http://trial.ovid.com/ Medline (pagina del Dr. Félix): http://195.152.9.7/drfelix/
Herramientas de Internet	Tasas de Prevalencia del Cáncer en USA: http://www.nci.nih.gov/admin/fmb/prevalen.htm Publicaciones C. Mayo: http://www.mayo.edu/healthinfo/profess.html
Acceso al SAS	Universidad Complutense de Madrid: dedicada a recursos en sanidad http://www.ucm.es/BUCM/med/0500.htm
Hospitales	Hot Web Sites in Breast Cancer: http://www.mednetnow.com/bc Cancer Ontario MEB: http://hiru.mcmaster.ca/ccopgi/guidelines.html
Cultura, Viajes	ORGANISMOS: SEOM: http://www.seom.org/ Escuela Andaluza S.P.: http://www.easp.es/index.htm
Curiosidades	Ministerio de Sanidad: http://www.msc.es/home.htm Junta de Andalucía: http://www.junta-andalucia.es/ Centro Cochrane Español: http://linux.chpt.es/cochrane/ Food and Drug Administration: http://www.fda.gov/ ASTRO: http://www.astro.org/
Negocios	Utilidades INTERNET: Juegos: http://www.gastronomia.com/juegos/ y http://www.avault.com/cheats/ Aprender Internet: http://www.mcli.dist.maricopa.edu/tl/index.html Todo Gratis: http://www.lineapro.es/lineapro/gratis.htm <i>Si encuentra links interesantes, enviar a:</i> breton@altavista.net

Zona de Exploración



Fumar produce cáncer

Servicios de conexión y Utilidades Gratis.

¡Tarifa Plana, por fin!

Agobiada por la presión popular y la competencia, Telefónica oferta su Tarifa plana (mas bien "semiplana"). Recomendamos esperar a la oferta del cable (ONO, Supercable) antes de "embarcarse" en líneas integradas.

Seguimos recomendando unas paginas dedicadas a servicios a oncólogos: www.nacom.es y farmanet.com/onconet/. Sanofi-Lilly ofrece numerosos Links (pedir disco a delegados)

Trucos, parches, y algo más::

"Tucows"

<http://tucows.netvision.net.il/win95dow95.html>

"Freeware":

<http://www.freehound.com/win95.shtml>.

<http://myplace.to.be/free/>

<http://www.openvms.digital.com/freeware/>

Para su página Webb

Lanzadera: <http://www.lanzadera.com/>.

Si lo que quiere es un contador:

<http://www.servicont.com/>

Directorio e-mail.

Pretendemos crear un listado de direcciones de correo electrónico de los especialistas activos en Oncología en Andalucía. Contamos con vuestra colaboración. En próximos números iremos difundiendo estas direcciones. Se completará con una lista de socios de la S.A.C. En cuanto se disponga de la pagina Web, tanto de la Revista como de la Sociedad, el listado constará allí

Buscadores en español: Altavista y Yahoo proporcionan páginas de inicio en español, y cada vez tenemos más ofertas en este campo. El I. Carlos III tiene una pagina con muy buenos enlaces: <http://www.isciii.es/>

Datos: En ocasiones se precisan datos estadísticos de población o actividad, para elaborar una memoria, aportar bibliografía, etc. El I. de Estadística de Andalucía está en: <http://www.iea.junta-andalucia.es/>. Si deseamos una consulta al I. Nacional de Estadística: <http://www.ine.es/>.

¿Cuántos pacientes? La solución al cálculo del tamaño de la muestra en <http://www.dynasolutions.com/bioestadistica/index.htm>

Libros: Es saludable leer de vez en cuando algo que no sea Medicina. La Univ. de León pone a nuestro alcance el mundo de las Bibliotecas (<http://www.unileon.es/>). Recomendamos la visita a la Biblioteca del Hospital Carlos Haya, de Málaga (<http://www.carloshaya.net/>)

National Geographic es una pagina de obligada visita en <http://www.nationalgeographic.com/index.html>

Viajes: Todo lo que desee saber sobre Agencias, ofertas, vuelos, etc., en Mercatour : <http://www.mercatour.com/>

Negocios: Para los inversores: *Subastas* de todo tipo: <http://members.tripod.com/guezval/subastasweb.htm>. *Información de Mercados financieros:* <http://www.arrakis.es/~miovega/bolsalinks/>

Ocultismo: Puede ver lo que predijo Nostradamus en <http://www.ciudadfutura.net/tarot/nostradamus/>. Todo sobre OVNI: <http://www.arrakis.es/~francisco/>

¡ Como ya se sabe, hay para todos los gustos en la Red de Redes!

"Archivos" Ya tiene pagina Web:

<http://crosswinds.net/~sociedad>

NOTICIAS

ONCOLOGIA EN LA COMUNIDAD



Actividades en Andalucía: Congreso SAC; propuesta de Archivos como órgano de expresión oficial.

Es probable que cuando este número se publique, esté a punto o se haya celebrado ya el XII **Congreso ordinario de la SAC** en Ronda. (Programa científico adjunto). Durante el mismo, se celebrará n elecciones a la J. Directiva. Nuestro Editor propondrá a la Asamblea que Archivos sea considerado órgano oficial de expresión de la Sociedad. En Córdoba se celebra el 25 y 26 de Septiembre el Congreso Anual del **Programa de Detección del Cáncer de mama** patrocinado por la Junta.

Correo del Lector: Esperamos vuestras opiniones sobre temas de actualidad. En este número se inicia una línea de revisión crítica basada en MBE a artículos importantes de Oncología.

BECAS Y AYUDAS :

Becas FISS: Los modelos de petición pueden obtenerse por Internet, en la pagina del *Instituto Carlos III*. (<http://www.isciii.es/>)

Fundación Fulbright:

<http://www.fulbright.es/welcome.html>
Tel. 91-702-7000 ó 91-319-1126. Fax. 91-308-5704. Paseo General Martínez Campos.24bis. 28010-Madrid

Jóvenes < 35 años: *estudios y mecenazgo* (Ampliación estudios en el extranjero) Patrocinan varias Fundaciones: www.sgae.es/page3702.htm

La SAC también convoca sus propias becas, y en breve se emitirá un comunicado con las condiciones. Para mayor información, contactar con la Secretaría de la Sociedad.

Preservación de órgano en cáncer de Cabeza y Cuello.

Se ha convertido en standard para la mayoría de equipos. Ver resúmenes del Congreso internacional de fines de julio, en S. Francisco. Ver éste u otros temas en: <http://www.medscape.com/>

Congreso TTD: Córdoba, 14 y 15 de Diciembre. Información en tf 91 564 16 26 Muy interesante, por la cantidad y calidad de ponentes y estudios.

XII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE CANCEROLOGIA

Ronda 20 y 21 de Octubre de 2000

PARADOR NACIONAL DE RONDA

PROGRAMA:

Día 20:

10.00 h: Mesa Redonda sobre Cáncer de Cerviz

16.00 h: Fronteras en tratamiento adyuvante del cáncer de mama

Día 21:

9.30 h: Comunicaciones Libres

10,50 h: Mesa Redonda: Conservación de órganos

12,50 h: Conferencia de Clausura

Información: AGP. Tf. 952.60.37.08- agp@leader.es

CORREO ELECTRONICO DE NUESTROS COLABORADORES Y AMIGOS

Nombre y Cargo	E-mail	Dirección, Tf
Juan J. Bretón Redactor Jefe de "Archivos"	breton@altavista.net	S. Oncología. H. Carlos Haya, Málaga 952 - 645833
J. Antonio Virizuela Consejo Editorial	Med006776@nacom.es	S. Oncología Hospital de Jerez. 956 - 358047
Agustí Barnadas Molins <i>Colaborador de Archivos</i>	barnadas@ns.hugtip.scs.es	S. Oncología. H. German Trias i Pujol. Badalona
María Die Trill Psicóloga Clínica	psionc@radonc.hggm.es	U. de Psico-Oncología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. 91- 586 6736
Pedro Pastor Secretario de la SAC	ppastorg@ene.es	S. Oncología. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla
Rafael Trujillo Vilchez Socio de la SAC	rafaeltruj@yahoo.com rafaeltrujillo@airtel.net	S. Oncología. Hospital de Algeciras.
Rafael López López, Colaborador de "Archivos"	rlopez@ene.es	Oncología Médica. C. Hospitalario Universitario. Hospital de Conxo Santiago de Compostela 981 540500
Jose Luis Monroy Anton Colaborador de "Archivos"	becquer13@latinmail.com	Radioterapia. Fundación J. Díaz, Madrid- 91 – 639 28 96 41
Arantxa Irastorza Aldasoro Programa Detección Precoz Cáncer de Mama	airastorza@sc.sas.cica.es	Servicios Centrales del SAS.
Miguel Soler Tortosa Colaborador de "Archivos"	msoler@fjd.es	Radioterapia. Fundación J. Díaz, Madrid- 91 – 639 28 96 41
Carmen Martínez. Directora Registro de Tumores. Granada	carmen@easp.es	E. A. De Salud Pública. Campus de Cartuja 958 – 16 10 44
Jorge Contreras Martínez Colaborador "Archivos"	Contrer@hch.sas.cica.es	Radioterapia. H. Carlos Haya, Málaga.
E. de Ramón Garrido Colaborador de "Archivos"	ederamon@teleline.es	M. Interna. Hospital C. Haya. Málaga
Ricardo Sánchez-Escribano. Colaborador de "Archivos"	ricarsan@ene.es	H. Virgen Macarena, Sevilla

Si observa algún dato erróneo, por favor, avísenos.

WEB DE HOSPITALES EN ANDALUCIA

Almería:	
Torrecárdenas:	http://www.hto.sas.cica.es
Cádiz:	
Hospital P. Real:	http://personal.redestb.es/carabano
Córdoba:	
Complejo Reina Sofía:	http://sofia.hrs.sas.cica.es/
Comarcal de Ecija :	http://www.hospitalecija.org
Granada:	
V. de las Nieves	http://www.hvn.sas.cica.es
Clínico	http://cecilio.hsc.sas.cica.es
Comarcal de Motril:	http://www.arrakis.es/~hmotril
Huelva:	
Hospital JR Jiménez: *	http://www.sas.junta-andalucia.es/mapas/hospitales/hhu13.htm
Hospital Infanta Elena: *	http://www.sas.junta-andalucia.es/mapas/hospitales/hhu14.htm
Jaén:	
Princesa de España: *	http://www.sas.junta-andalucia.es/mapas/hospitales/hja19.htm
Ciudad de Jaén: *	http://www.sas.junta-andalucia.es/mapas/hospitales/hja16.htm
Málaga:	
Carlos Haya:	http://www.carloshaya.net
Clínico:	http://www.activanet.es/clinico
Costa del Sol, Marbella	http://www.hcs.es
Distrito Axarquía:	http://www.softernet.es/salud/dsa
Sevilla:	
Hospital de Valme:	http://www.valme.sas.cica.es
Virgen Macarena:	http://ahvm.hvm.sas.cica.es
Virgen del Rocío: *	http://www.sas.junta-andalucia.es/mapas/hospitales/hse25.htm

* Direcciones y Teléfonos. No consta página propia.

Archivos A. De Cancerología. - Normas de Publicación

Se prefieren originales en formato electrónico, preferiblemente Word (6.0 o 97). Se aceptan otros formatos compatibles, aunque es mejor consultar. Se recomienda enviar también una copia en papel. La extensión de cada artículo no debería ser superior a 5 páginas a doble espacio con tipo de letra a 11 o 12 puntos, excluyendo tablas y gráficas, que se adjuntarán en un archivo distinto, en formato asimismo compatible. Todos los discos o manuscritos deben ir debidamente identificados. Se enviarán preferentemente por correo electrónico al Redactor-Jefe (*breton@altavista.net*) o a cualquier miembro del Equipo de Redacción. Se efectuará acuse de recibo de los mismos.

Es aconsejable atenerse a las normas usuales de publicación en Medicina, aunque se admite cualquier otra que sea habitual en otras disciplinas, con la excepción de que la bibliografía se citará siempre al final del artículo.

Los originales y revisiones pueden incluir un resumen inicial, y palabras clave. Los autores deben indicar el modo de que los lectores puedan contactar con ellos (correo ordinario o electrónico, fax, Tf., etc.). Por el momento el equipo de redacción no puede enviar galeras de prueba a los autores, y se reserva el derecho de modificar la ortografía o gramática de los originales, respetando siempre escrupulosamente el sentido y contexto de los artículos. Se procurará remitir al primer autor, o al mencionado como corresponsal, ejemplares del número en que se publique su artículo.