

Valor pronóstico del parámetro inmunohistoquímico p53 en los estadios I y II del carcinoma epidermoide de lengua móvil

J. Sánchez Jiménez¹, D. Gómez Ángel², H. Galera Ruiz³

Resumen: Objetivo: El propósito de este estudio fue evaluar el marcador inmunohistoquímico p53 como factor pronóstico en pacientes que presentaban carcinoma epidermoide de lengua móvil en estadios I y II.

Material y método: Se realizó un estudio retrospectivo de 36 pacientes (grupo homogéneo), correspondientes a un periodo de estudio de 10 años, comprendido entre los años 1985 y 1994. Las muestras procedieron de piezas quirúrgicas incluidas en bloques de parafina. Los estudios inmunohistoquímicos se han realizado aplicando la técnica inmunoperoxidásica, método ABC (complejo streptavidina-biotina-peroxidasa).

Resultados y conclusiones: En la muestra homogénea estudiada, se apreció una relación significativa directa entre la inmunotinción positiva para p53 y la probabilidad de aparición de recidiva y/o muerte por enfermedad, así como una relación inversa entre la inmunotinción positiva para p53 y el tiempo medio de supervivencia en pacientes que presentaban carcinoma epidermoide de lengua móvil.

Palabras clave: Carcinoma epidermoide; Cavidad oral; p53.

Abstract: Objective: The purpose of this study was evaluating immunohistochemical marker p53 as a prognosis (diagnosis) factor in patients which presented mobile tongue epidermoid carcinoma in stages I and II.

Material and method: A retrospective study was carried out to 36 patients (homogeneous group) corresponding to a study period of 10 years from 1985 to 1995. Samples came from surgical pieces included in paraffin blocks. Immunohistochemical studies were made by using immunoperoxidase technique method ABC (streptavidin-biotin-peroxidase complex).

Results and conclusion: In the homogeneous sample case studied it a direct significant relation between positive immunotinción for p53 and the probability of recurrence and/or death because of disease, as well as inverse relation between positive immunotinción for p53 and survival average time in patients which presented mobile tongue epidermoid carcinoma was observed.

Key words: Epidermoid carcinoma; Oral cavity; p53.

- 1 Médico Adjunto. Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Reina Sofía. Córdoba, España.
- 2 Catedrático de Otorrinolaringología. Universidad de Sevilla, España.
- 3 Médico Adjunto. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla, España.

Correspondencia:

Juan Sánchez Jiménez
c/ Alcalde J. Carrasco Pavón 8. Encinarejo de Córdoba
14711 Córdoba, España.
juansanchezjimenez@andaluciajunta.es

Introducción

El carcinoma epidermoide (CE), también llamado carcinoma de células escamosas, es el tumor más frecuente de cabeza y cuello, que comprende aproximadamente el 90% de todos los tumores malignos. La cavidad oral es la localización donde con más frecuencia aparece el CE. Lengua, suelo de boca y labio son los lugares más frecuentes donde se origina el CE en el mundo occidental.¹

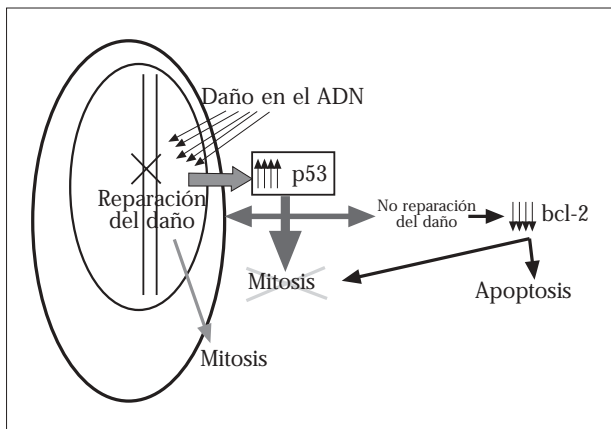


Figura 1. Mecanismo básico de actuación de p53.

El CE de lengua, se ha relacionado con diferentes marcadores inmunohistoquímicos, como pueden ser Ki67 (antígeno nuclear de proliferación celular), metalotioneína, colágeno IV, nm23 y p53 que es el objetivo de este trabajo .

P53 es una fosfoproteína implicada en el control del ciclo celular, la reparación del Ácido Desoxirribonucleico (ADN), la apoptosis y la conservación de la integridad genómica. Está codificada por el gen del mismo nombre (p53) localizado en el cromosoma 17p13.1. El P53 es una proteína tetramérica de localización nuclear, que mediante interacción con el ADN provoca la activación de la transcripción de varios genes entre los que se encuentran *p21^{WAF1}*, *MDM2*, *bax* y *GADD45*. Su mecanismo de acción consiste en un bloqueo transitorio del paso de fase G1 a fase S en células con daño en el ADN. Un aumento en la concentración de la proteína nativa conlleva la parada del ciclo celular antes de la síntesis replicativa de ADN. Esto impide la entrada en fase de mitosis, permitiendo la reparación del material genético dañado o, alternativamente, induciendo los mecanismos que llevan a la muerte celular por apoptosis, por medio de la inhibición de la síntesis de bcl-2.² Así pues, el p53 es un gen «supresor» con la peculiaridad de que, algunas mutaciones, actúan de manera dominante produciendo la formación de tetrámeros inactivos (Fig. 1).

La proteína normal se expresa en pequeñas cantidades, suficientes para el control de ciclo celular, por lo que, en condiciones normales, esta proteína no es observable mediante técnicas inmunohistoquímicas. Sin embargo, en algunas ocasiones, cuando existen mutaciones que inactivan la proteína (al no existir, control por retroalimentación, de la producción de p53) los tetrámeros inactivos se acumulan en el núcleo celular (y a veces en el citoplasma) siendo detectables mediante este tipo de técnicas (Fig. 2).³⁻⁴

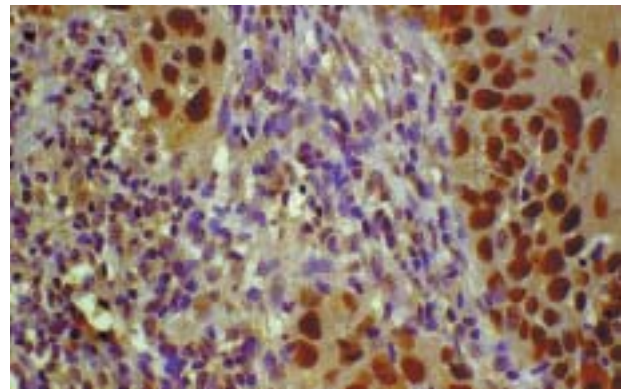


Figura 2. Estudio inmunohistoquímico donde se aprecia la tinción nuclear celular para p53 en una pieza quirúrgica de glossectomía correspondiente a un paciente diagnosticado de carcinoma epidermoide de lengua móvil.

Material y método

En el presente trabajo, se han estudiado retrospectivamente pacientes diagnosticados de estadios clínicos I y II de CE de lengua móvil según los criterios de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC, 1997),⁵ correspondientes a un periodo de estudio de 10 años comprendido entre los años 1985 y 1994, ambos inclusive, y que fueron tratados por varios Servicios Clínicos (ORL, Cirugía Oral y Maxilofacial, Cirugía Plástica y Oncología Radioterápica) del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla y del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

Las muestras procedieron de piezas quirúrgicas de glossectomías, hemiglossectomías, etc., siendo tras la intervención debidamente fijadas en formol, talladas, caracterizadas macroscópicamente e incluidas en bloques de parafina según la técnica de rutina. En el mismo acto operatorio se efectuó, para completar el tratamiento en algunos pacientes, vaciamiento ganglionar cervical y la cirugía reconstructiva correspondiente. De cada caso se seleccionó retrospectivamente el bloque histológico más representativo.

El grupo de estudio (n=36) estaba compuesto por 27 varones y 9 mujeres, observándose una incidencia de 3:1 favorable a los primeros. El rango de edad fue de 25 a 71 años (x=56,37), siendo de 42 a 71 años (x= 54,55) para los varones y de 25 a 70 años (x= 55,55) para las mujeres; 18 pacientes eran estadio I y 18 eran estadio II.

Inicialmente, se encontraron 117 casos de CE de lengua, de los cuales se excluyeron 31, por tratarse de tumoraciones de tercio posterior de lengua o de tumoraciones muy grandes en las que era difícil establecer con exactitud la localización de la tumoración primaria (por ejemplo: tumor que invade lengua y suelo de boca por partes iguales); 18, por pertenecer a un estadio TNM superior tras la revisión minuciosa del

Tabla 1. Tabla descriptiva por paciente

Caso nº	Edad	Sexo	Estadio TNM	cirugía	RT	Recidiva	Mortalidad
1	58	H	1	Parcial			V (176)
2	42	H	2	Hemia+VCFb	SI		V (170)
3	40	H	2	Hemia+VCSi	SI	G (45)	EE (56)
4	65	M	1	Hemi		G (4)	EE (54)
5	57	H	2	Hemi	SI		V (148)
6	62	H	1	Hemi			E (60)
7	62	H	2	Hemia+VCSi	SI	G (6)	E (11)
8	61	H	2	Hemia+VCFi	SI		V (144)
9	57	H	1	Hemi		G (21)	EE (26)
10	60	M	1	Hemi	SI		V (142)
11	56	H	2	Hemia+VCSi			E (108)
12	65	H	1	Hemi	SI		E (12)
13	47	M	1	Parcial			V (147)
14	65	M	2	Total+VCFb	SI	L (7)	EE (36)
15	49	M	2	Hemia+VCSi	SI	L (6)	EE (10)
16	51	H	1	Parcial		L (19)	EE (29)
17	53	H	1	Parcial			E (18)
18	62	M	2	Hemia+VCSi	SI	L (6)	E(14)
19	57	M	1	Parcial		G (10)	EE (35)
20	25	M	1	Parcial			V (108)
21	9	H	1	Parcial			V(130)
22	52	H	1	Parcial		G (10)	EE(84)
23	70	M	1	Parcial		G (7)	E(12)
24	53	H	1	Parcial			V(123)
25	53	H	2	Hemia+VCR	SI		EE (60)
26	49	H	2	Hemia+VCSi	SI		V (96)
27	47	H	2	Hemia+VCSi			EE (29)
28	66	H	2	Hemia+VCFi	SI		E (58)
29	66	H	1	Hemi	SI	G (6)	EE (7)
30	56	H	2	Hemia+VCSi			V (60)
31	56	H	2	Hemia+VCSi	SI		EE (64)
32	49	H	1	Parcial			V (60)
33	58	H	2	Hemia+VCFi	SI		V (60)
34	65	H	1	Hemi		L (1)	EE (7)
35	65	H	2	Hemia+VCSi			V (60)
36	71	H	2	Hemi	SI	G (18)	EE (20)

Hemia=Hemiglosectomía, Hemia=Hemiglosectomía ampliada, VC=vaciamiento cervical (S=supraomohioideo, F=radical modificado, R=radical), i=ipsilateral, b=bilateral. G=ganglionar, L=local, V=vivo, E=exitus, EE=exitus por enfermedad (meses),RT=radioterapia.

informe anatomopatológico; y 32, por contarse con historias clínicas incompletas, seguimiento incompleto o por no disponerse del bloque de parafina para el estudio histológico. Por todo lo expuesto, se han seleccionado 36 casos homogéneos en cuanto a localización tumoral (lengua móvil), extensión (estadios TNM I y II) y tipo de tratamiento (quirúrgico con o sin radioterapia complementaria).

En todos los casos seleccionados se revisaron las historias clínicas para anotar los siguientes parámetros clínicos: edad (expresada en años); sexo; estadio TNM (I o II); tipo de tratamiento quirúrgico (glosectomía parcial, hemiglosectomía, hemiglosectomía ampliada o glosectomía total, con o sin vaciamiento cervical ganglionar); radioterapia externa postoperatoria adyuvante (Co60, 60 Gy en lecho tumoral y primer escalón ganglionar y 50 Gy en escalones inferiores); recidiva tumoral y tiempo libre de enfermedad (expresado en

meses); mortalidad y tiempo de supervivencia (expresado en meses) (Tabla 1).

Hubo 14 recidivas por CE, 5 recidivas locales y 9 recidivas ganglionares.

En cuanto a la mortalidad, hubo 22 fallecimientos, 14 muertes por dicha enfermedad y 8 por otras circunstancias (Tabla 2).

Los tumores se clasificaron, según su grado histológico en: bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado. Así mismo, se estudiaron los parámetros: pleomorfismo nuclear (valorado de 1 a 3); presencia de globos córneos (Sí/No); presencia de infiltrado inflamatorio (Sí/No); presencia de eosinófilos (+, ++, +++); presencia de células plasmáticas (+, ++, +++); presencia de núcleos evidentes (valorado de 1 a 3); invasión muscular (Sí/No); número de mitosis por 10 campos de gran aumento (400x).

Tabla 2. Resultados descriptivos

Estadio TNM (%)
• I: 18 (50%)
• II: 18 (50%)
Tipo de Cirugía (%)
• Glosectomía Parcial o Hemiglosectomía: 29 (80.6%)
• Hemiglosectomía Ampliada o glosectomía Total: 7 (19.4%)
Radioterapia postoperatoria (%)
• No: 19 (52.8%)
• Sí: 17 (47.2%)
Recidiva (%)
• No: 22 (61.1%)
• Local: 5 (13.8%)
• Ganglionar: 9 (25%)
Mortalidad (%)
No: 14 (38.9%)
Si: 22 (61.1%)
• Por Enfermedad: 14 (38.9%)
• Por otras causas: 8 (22.2%)

Los estudios inmunohistoquímicos se han realizado aplicando la técnica inmunoperoxidásica, método ABC (complejo streptavidina-biotina-peroxidasa), para material incluido en parafina utilizando distintos anticuerpos primarios para la identificación de los diferentes antígenos. En todos los casos, la dilución óptima de cada anticuerpo primario fue establecida en ensayos previos. La reacción inmunohistoquímica se valoró para el marcador p53 de la siguiente forma: *Extensión*: 0, cuando no se observó tinción; 1, menos del 25% de las células tumorales se tiñeron; 2, entre el 25% y el 50% de las células tumorales se tiñeron; 3, entre el 50% y el 75% de las células tumorales se tiñeron; 4, más del 75% de las células tumorales se tiñeron. *Intensidad*: La intensidad se valoró subjetivamente en función de la inmunoreactividad típica de cada técnica, de la siguiente forma: 0, ausencia de tinción; 1, tinción débil; 2, tinción moderada; 3, tinción intensa.

A partir de las variables recidiva y mortalidad se confeccionó la variable *suceso*, siendo suceso 1 si el paciente muere por la enfermedad o presenta recidiva y suceso 0 en caso contrario. También se definió la variable *tiempo* como el tiempo hasta que ocurre el suceso.

Los distintos métodos estadísticos utilizados fueron los siguientes: a) Estudios descriptivos para algunas variables; b) Cálculo de tablas de contingencia para algunos cruces de variables e histograma conjunto asociado; c) Análisis de supervivencia de Kaplan Meier; d) Modelo de regresión de Cox; e) Análisis de la varianza no paramétrico. Contraste de Kruskal-Wallis; f) Prueba chi-cuadrado. Se confeccionaron tablas de contingencia y tablas estadísticas para los pares de variables: P53 y cada variable histológica (grado histológico, grado nuclear, existencia de invasión muscular, número de mitosis); bordes y cada variable histológica (grado histológico, grado nuclear, existencia de

Tabla 3. Relación entre la inmunotinción para p53 y otros parámetros

P53	Negativo o Positivo Débil	Pos. Moderado o Positivo intenso
Estadio Tumoral		
I	9 (25%)	9 (25%)
II	11 (30,5%)	7 (19%)
Presencia de Metástasis Anatomopatológica		
Si	4 (11%)	4 (11%)
No	16 (44%)	12 (33%)
Grado Histológico		
1	20 (54%)	13 (35%)
2	0	3 (8%)
3	0	0
Grado Nuclear		
1	8 (22%)	7 (19%)
2	6 (16%)	1 (2%)
3	6 (16%)	8 (22%)

invasión muscular, número de mitosis); p53 y suceso; bordes y suceso (Tabla 3).

Resultados

De los casos estudiados, 15 (41%) fueron negativos para p53, 6 (16%) fueron débilmente positivos, 7 (19%) fueron moderadamente positivos y 8 (22%) fueron intensamente positivos.

Se tuvo en cuenta los casos censurados, es decir, los pacientes que habían fallecido por otras circunstancias o que habían finalizado el estudio con el paciente vivo y sin recidiva. De los 14 casos que fueron p53 negativa, 11 casos fueron casos censurados y 3 pacientes presentaron muerte o recidiva por el CE de lengua; 22 casos fueron p53 positiva, siendo 8 casos censurados y 14 presentaron muerte o recidiva por el CE de lengua. Aplicando las tablas de contingencia, se concluyeron evidencias significativas de relación entre la inmunotinción para p53 y aparición de suceso (recidiva o muerte por enfermedad), con *p*-valor de 0,019 (Fig. 3).

También, se concluyeron evidencias significativas entre el tiempo de supervivencia, tiempo medio estimado hasta la aparición del evento (recidiva o muerte por enfermedad) y la inmunotinción positiva a p53 (*p*-valor de 0,0147). Se estudió aplicando el análisis de supervivencia de Kaplan Meier para la variable p53. Se tuvo en cuenta los casos censurados (muerte por otra enfermedad o finalización del estudio con el paciente vivo y sin recidiva). Cuando p53 fue negativa, el tiempo de supervivencia fue 142±17 meses, y cuando p53 fue positiva, el tiempo de supervivencia fue 54±14 meses (Fig. 4).

Con el resto de parámetros, no hubo relación significativa con p53.

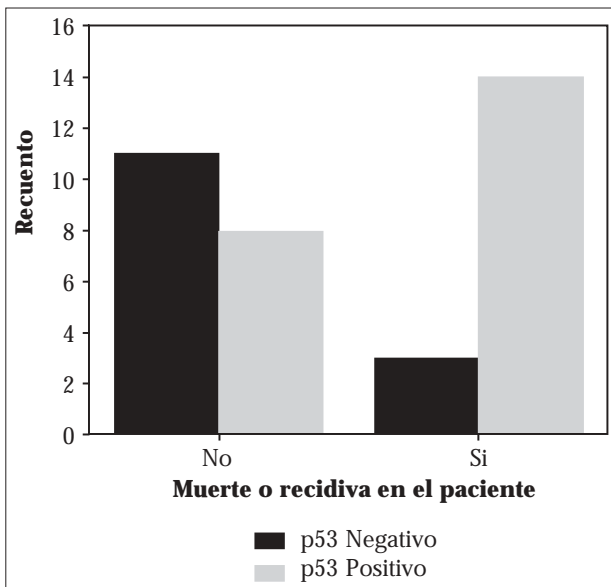


Figura 3. Relación de p53 con muerte o recidiva por enfermedad.

Discusión

El CE de cabeza y cuello constituye, aproximadamente, el 5% de todas las neoplasias. La incidencia del CE se ha visto incrementada en Europa y Estados Unidos así como la muerte por esta enfermedad. De todos los pacientes que se diagnostican sólo un tercio presenta enfermedad local (estadios I y II) que pueda ser tratada adecuadamente con cirugía y/o radioterapia. La lengua es la localización más frecuente del CE en la cavidad oral, y por sus peculiaridades anatómicas, se asocia con una elevada incidencia de metástasis ocultas en disecciones de cuello N0 del 30%,⁶ y la recurrencia locorregional para T1 y T2 varía según diferentes autores entre 16-42%.⁷⁻⁹ En nuestro trabajo, la recurrencia fue del 38,8% y el porcentaje de metástasis ocultas en cuello N0 fue del 22,2% para T1 y T2. Cuanto más se acerca la lesión hacia la línea media, mayor es el riesgo de metástasis contralaterales, y mayor es la dificultad para determinar los márgenes de resección tumoral de manera precisa durante el acto quirúrgico. El avance en los métodos diagnósticos para detectar de forma temprana el tumor así como los avances terapéuticos y el uso integrado de éstos, han permitido conseguir un mejor control de esta enfermedad aunque no a unos niveles aceptables. Los factores pronósticos juegan un papel fundamental, ya que permiten seleccionar aquellos pacientes que se pueden beneficiar de cada tipo de tratamiento y, lo que es más importante, qué tipo de resultado se puede lograr con cada uno.

Entre los distintos *tipos de factores pronósticos*, se encuentran los clásicos (aquellos que se han utilizado desde los primeros pasos de la Oncología),¹⁰⁻¹² que

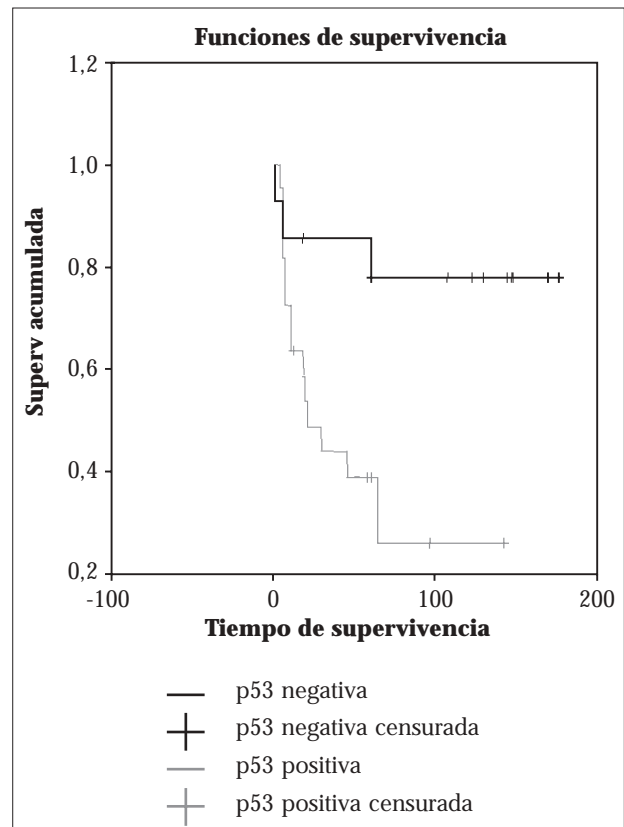


Figura 4. Gráfica de supervivencia.

pueden ser dependientes del enfermo (sexo, raza, edad, estado general del paciente, socioeconómicos e inmunidad); dependientes del tumor (localización, estadio, grado de diferenciación y ADN,¹³ y fase S) y dependientes del tratamiento de cirugía y/o radioterapia,¹⁴ y los de nuevo desarrollo (genes supresores, virus, angiogénesis, antígenos de membrana y marcadores séricos), consecuencia de la introducción de técnicas de biología molecular.¹⁵⁻¹⁶ Goepfert y cols.,¹⁷ definieron la importancia de la invasión perineural como factor pronóstico más importante y sugirieron que el vaciamiento cervical y/o radioterapia debería de realizarse en aquellos pacientes si tras la resección tumoral había invasión perineural. Hiratsuka y cols.,¹⁸ estudiaron la infiltración linfocitaria como factor pronóstico favorable, describiendo una relación inversa entre la infiltración linfocitaria y las metástasis ganglionares. Spiro y cols.,⁸ describieron como factor pronóstico el espesor tumoral mayor de 2 mm, apreciando que la supervivencia disminuía a mayor espesor tumoral. Este factor pronóstico varía de 1,5 mm a 6 mm en diferentes estudios.^{7,19} Close y cols.,²⁰ describieron la invasión vascular como factor pronóstico. Observaron que en aquellos pacientes que existía una invasión vascular en la pieza quirúrgica del tumor primario había más posibilidad de metástasis locorregional, dando mayor importancia a este factor pronóstico que al espesor

tumoral y a la invasión perineural. Brow y cols.²¹ describieron que el espesor tumoral, el estadiaje tumoral y la invasión perineural eran los factores pronóstico más importantes para la supervivencia. Bryne y cols.,^{22,23} encontraron como factor pronóstico importante la profundidad invasiva de los márgenes.

Hay razones para creer que la etiología y patogénesis del CE pueden ser diferentes para gente joven (por debajo de 40 años) que para gente adulta. La corta duración de exposición de los carcinógenos medioambientales, falta de lesión preexistentes y la dificultad para el control local en pacientes jóvenes, hacen pensar que puedan jugar un papel importante los mecanismos moleculares.²⁴ Kirita y cols.,²⁵ describieron que el factor de riesgo más importante para la recurrencia local del CE de lengua era el crecimiento endofítico del tumor y la existencia de tumor a menos de 5 mm del borde libre de la escisión. Ünal y cols.,⁹ describieron como factor pronóstico el espesor tumoral mayor de 9 mm, relacionándolo con la recurrencia local y para predecir las metástasis ocultas. También, estudió la presencia de otros factores pronósticos como la invasión perineural y la invasión linfovascular, relacionándolos igualmente con la recurrencia local. La infiltración linfocitaria la describió como dato de buen factor pronóstico, relacionándolo inversamente con la recurrencia local. Un estudio realizado por Benjamín y cols.,²⁶ en pacientes con CE de cavidad oral y orofaringe tratados con cirugía y radioterapia postoperatoria, demostró que niveles bajos de *epidermal growth factor receptor* (EGFR), predecían baja recurrencia local y niveles altos de *vascular endothelial growth factor* (VEGF), estaba relacionado con baja supervivencia.

Ogden y cols.²⁷ y Leedy y cols.,²⁸ fueron los pioneros que encontraron la mutación p53 en el CE de lengua. En diferentes estudios de la literatura médica, relacionaron la positividad de p53 como factor pronóstico. Warnakulasuriya y cols.,^{29,30} en varios estudios, relacionaron que algunas lesiones premalignas de cabeza y cuello mostraron tener proteínas p53 mutadas. Estos autores describen que la mutación p53 es un evento temprano en la génesis tumoral y podría ser usado como marcador tumoral en los pacientes que presentan CE de cabeza y cuello. Yao y cols.,³¹ relacionaron la positividad del p53 con el modo de invasión tumoral y el estadio Np. Ünal y cols.,⁹ también estudiaron el factor inmunohistoquímico p53. Encontraron relación entre p53 con la existencia en los pacientes de metástasis ganglionares y a un estadio tumoral avanzado. Los hallazgos de positividad al p53 en el tumor primario y en los ganglios linfáticos, sugieren que la mutación p53 ocurre anteriormente a la metástasis y promueve el potencial metastásico de aquellos clones de células. En un paciente de ese estudio, en un área de CE «in situ», reveló positividad a p53 demostrando que la inmunoreactividad p53 podría ser usada

para detectar además primariamente el tumor. Los resultados de Ünal y cols.,⁹ confirman que los parámetros histopatológicos son importantes para la predicción de la recurrencia y el p53 es importante debido a que determina un comportamiento agresivo del tumor y un potencial metastásico.

En nuestro estudio la tinción positiva para la proteína p53 apareció en aproximadamente el 60% de los casos, presentando intensidades variables y principalmente restringida al núcleo de las células (aunque también fue posible observar como, en algunos casos, la tinción se extendía al citoplasma). Los núcleos p53 positivos se localizaron principalmente en las regiones próximas a la lámina basal de los nidos tumorales. En otros estudios, Maestro y cols.,³² obtuvieron un 28% de positividad al p53 y Fracchiolla y cols.,³³ obtuvieron el 40%. Yao y cols.,³¹ el 60% de p53 positiva, detectándola en el núcleo celular, de las células tumorales de la línea de infiltración tumoral, no detectándose en células normales epiteliales distantes al tumor.

Los estudios acerca del p53 han señalado la expresión de esta oncoproteína en los carcinomas epidermoides infiltrantes y en un pequeño porcentaje de carcinomas *in situ* y displasias.³⁰ Kerdpon y cols.,³⁴ Ball y cols.,³⁵ Ichikawa y cols.,³⁶ en distintos estudios referentes a la expresión de p53 en carcinoma de cabeza y cuello, han relacionado la expresión de esta proteína con una mayor agresividad, una mayor tasa proliferativa celular y a un acortamiento del tiempo de supervivencia.

En recientes trabajos, la proteína codificada por el gen supresor p53 ha sido relacionada con los tumores de cabeza y cuello. Diversos autores apoyan la existencia de mutaciones de pérdida de función (por tanto, recesivas) en dicho gen que provocan la inactivación de la proteína. Dicha inactivación afecta al proceso de *feed-back* negativo de control de la expresión de esta proteína que, de esta forma, se sobreexpresa y acumula en el núcleo. Así, una proteína que no es normalmente detectable en la célula mediante técnicas inmunohistoquímicas, aparece en los núcleos de las células tumorales.^{37,38}

En este sentido, Saito y cols.,³⁹ correlacionaron aumentos en la expresión de p53 con la actividad proliferativa y agresividad de carcinomas escamosos de cavidad oral.

Existen algunos resultados respecto al momento en el que se produce la alteración en dicha proteína. Así, hay trabajos que relatan un aumento en la inmunodetección de esta proteína en la progresión hiperplasia, displasia, carcinoma,⁴⁰ mientras que hay otros autores que apoyan que la mutación e hiperexpresión de p53 es ya un hecho temprano observable en los primeros estadios de las lesiones proliferativas localizadas en la mucosa oral.^{39,41}

En nuestro estudio hemos encontrado relación entre

la tasa de aparición de recidiva y/o éxitus por enfermedad y la inmunodetección de p53. Asimismo, los casos que presentaron p53 positiva registraron un acortamiento del tiempo medio de supervivencia de 142 (tiempo medio de supervivencia para los casos p53 negativo) a 54 meses.

Conclusiones

En el presente trabajo, la utilización del marcador tumoral inmunohistoquímico p53 ofrece valor pronóstico en la evolución de los carcinomas epidermoides T1 y T2 de la cavidad oral, existiendo relación directa entre inmunotinción positiva para p53 y la probabilidad de aparición de recidiva y/o muerte por enfermedad en CE de lengua móvil y relación inversa entre la inmunotinción positiva para p53 y el tiempo medio de supervivencia en pacientes afectados de CE de lengua móvil.

Bibliografía

- Shah JP, Medina JE, Shaha AR, Schantz SP, Marti JR. Cervical lymph node metastasis. *Current Problems in Surgery* 1993;30:1-335.
- Yonish-Rouash E, Resnitski D, Lotern J, Sachs L, Kimchi A, Oren M. Wild type p53 induces apoptosis of myeloid leukaemia cells that is inhibited by interleukina-6. *Nature* 1991;353:345-47.
- Waterman MJ, Waterman JLF, Halazonetis TD. An engineered four-stranded coiled coil substitutes for the tetramerization domain of wild-type p53 and alleviates transdominant inhibition by tumor-derived p53 mutants. *Cancer Res* 1996;56:158-63.
- Hachiya M, Chumakov A, Miller CW, Akashi A, Said J, Koeffler HP. Mutant p53 proteins behave a dominant, negative fashion in vivo. *Anticancer Res* 1994;14:1853-60.
- Sobin LH, Wittekind C, (Eds). *International Union Against Cancer (IUCC): TNM classification of malignant tumors*. 5th. Ed. New York: Wiley-liss 1997;17-50.
- Shah JP. Cervical lymph node metastases. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications. *Oncology* 1990; 4:61-6.
- Mohit-Tabatabai MA, Sobel HJ, Rush BF, Mashberg M. Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastases. *Am J Surg* 1986;152:351-3.
- Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumour thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of mouth. *Am J Surg* 1986;152:345-0.
- Ünal OF, Ayhan A. Prognostic value of p53 expresión and histopathological parameters in squamous cell carcinoma of oral tongue. *Journal Laryngol Otol* 1999;113: 446-50.
- Kantola S, Parikka M, Jokinen K, y cols. Prognostic factor in tongue cancer-relative importance of demographic, clinical and histopathological factors. *Br Journal Cancer* 2000;83:614-9.
- Gonzalez Larriba JL. Factores pronosticos del carcinoma de cabeza y cuello. En: Díaz Rubio E. *Rev Cancer*. Editorial libro del año 1992;1:187-93.
- Gonzalez Larriba JL, Perez Segura P. Factores pronósticos en el carcinoma de cabeza y cuello. *Rev Cancer* 1997;10:135-40.
- Kearsley J. Prognostic importance of cellular DNA content in head and neck squamous cell cancers. A comparison of retrospective and prospective series. *Int J Cancer* 1991;47:31-7.
- Beeken SW, Krontiras H, Maddox WA, Peters GE, Soong S, Urist MM. T1 and T2 squamous cell carcinoma of the oral tongue: prognostic factors and the role of elective lymph node dissection. *Head Neck Surg* 1999;21:124-30.
- Bundgaard T, Bentzen S, Wildt J y cols. Histopathologic, Stereologic, Epidemiologic, and clinical parameters in the prognostic evaluation of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head & Neck* 1996;March:142-52.
- Firth NA, Reade PC. The prognosis of oral mucosal squamous cell carcinomas: a comparison of clinical and histopathological grading and of laminin and type IV collagen staining. *Aust Dent J* 1996;41:83-6.
- Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE, Lindberg RD, Luna MD. Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1984;148:542-6.
- Hiratsuka H, Imamura M, Ishii Y, Kohoma G, Kikuchi K. Immunohistologic detection of lymphocyte subpopulations infiltrating in human oral cancer with special reference to its clinical significance. *Cancer* 1984;53:2456-2466.
- Urist M, O'Brien C, Vischer D, Soongs S. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors. *Am J Surg* 1987;154:411-4.
- Close LG, Burns DK, Vuitch MF, Reisch J, Schaefer SD. Microvascular invasion in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113:1191-5.
- Brow B, Barnes L, Mazariegos J, Taylor F, Johnson J, Warner RL. Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. *Cancer* 1989;64:1195-202.
- Bryne M, Koppang HJ, Lilleng R, y cols. New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broder's grading in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 1989;18:432-7.
- Bryne M, Koppang H, Lilleng R, Kjerheim A. Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. *J Pathol* 1992;166:375-81.
- Regezi JA, Dekker NP, Mcmillan A, y cols. p53, p21, Rb and MDM2 proteins in tongue carcinoma from patients <35 versus > 75 years. *Oral Oncol* 1999;35: 379-83.

25. Kirita T, Okabe S, Izumo T, Sugimura M. Risk factors for the postoperative local recurrence of tongue carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52:149-54.
26. Benjamin D, Smith BA, Bracel, Smith M, y cols. Molecular marker expression in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:780-5.
27. Ogden GR, Kiddie RA, Lunny DP, Lane DP. Assessment of p53 protein expression in normal, benign, and malignant oral mucosa. *J Pathol* 1992;166:389-394.
28. Leedy DA, Trune DR, Kronz DJ, Weidner N, Cohen JI. Tumour angiogenesis, the p53 antigen, and cervical metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1994;111:417-422.
29. Warnakulasuriya KA, Johnson NW: Expression of p53 mutant nuclear phosphoprotein in oral carcinoma and potentially malignant oral lesions. *J Oral Pathol Med* 1992; 21:404-408.
30. Warnakulasuriya KA. Association of overexpression of p53 oncoprotein with the state of cell proliferation in oral carcinoma. *J Oral Pathol Med* 1994; 23:246-0.
31. Yao L, Iwai M, Furuta I. Correlations of bcl-2 and p53 expression with the clinicopathological features in tongue squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 1999; 35:56-62.
32. Maestro R, Dolcetti R, Gasparotto, y cols. High frequency of p53 gene alterations associated with protein overexpression in human squamous cell carcinoma of the larynx. *Oncogene* 1992;1159-66.
33. Fracchiolla NS, L, Capaccio P, y cols. Multiple genetic lesions in laryngeal squamous cell carcinomas. *Cancer* 1995;75:1292-301.
34. Kerdpon D, Rich AM, Reade PC. Expression of p53 in roal mucosal hyperplasia, dysplasia and squamous cell carcinoma. *Oral Dis* 1997;3:86-92.
35. Ball VA, Righi PD, Tejada E, Radpour S, Pavelic ZP, Gluckman JL. p53 immunostaining of surgical margins as a predictor of local recurrence in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Ear Nose Throat J* 1997; 76:818-23.
36. Ichikawa M, Ishii K, Nakajima T, Mogi K. The overexpression and proliferative activity in precancerous and cancerous lesions of oral squamous epithelium. *J Exp Clin Cancer Res* 1997;16:141-6.
37. Partridge M, Emilion G, Pateromichaelis S, A`hern R, Phillips E, Landdon J: Allelic imbalance at chromosomal loci implicated in the pathogenesis of oral precancer, cumulative loss and its relationship with progression to cancer. *Oral Oncol* 1998;34:77-83.
38. Partridge M, Kiguwa S, Emilion G, Pateromichaelis S, A`hern r, Landdon J. New insights into p53 protein stabilization in oral squamous cell carcinoma *Oral Oncol* 1999;35:45-55.
39. Saito T, Nakajima T, Mogi K. Immunohistochemical analysis of cell cycle-associated proteins p16, pRb, p53, p27 and Ki-67 in oral cancer and precancer with special reference to verrucous carcinomas. *J Oral Pathol Med* 1999; 28:226-32.
40. Kudo Y, Takata T, Ogawa I, Sato S, Nikai H. Expression of p53 and p21CIP/WAF1 proteins in oral epithelial dysplasias and squamous cell carcinomas. *Oncol Rep* 1999; 6:539-45.
41. Hogmo A, Lindskog S, Lindholm J, Kuylenstierna R, Auer G, Munk-Wikland E. Preneoplastic oral lesions: the clinical value of image cytometry DNA analysis, p53 and p21/WAF1 expression. *Anticancer Res* 1998;18:3645-50.