

## DetECCIÓN preoperatoria y biopsia selectiva mediante cirugía radioguiada del ganglio centinela en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello

J. A. Richter

Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universitaria de Navarra.

### FUNDAMENTO

La obtención del ganglio centinela para su posterior análisis histopatológico, es en la actualidad una práctica habitual en la estadificación clínica de diferentes tumores. En el caso de los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello la existencia de metástasis ganglionares linfáticas reduce la supervivencia a los 5 años hasta en un 70%. La detección de enfermedad ganglionar en pacientes sin aparente afectación ganglionar clínica y radiológica (NO) resulta complicada y es necesario utilizar procedimientos que permitan detectar mínima enfermedad tumoral. A pesar de que en los tumores de cabeza y cuello se ha descrito recientemente la aplicación del ganglio centinela, la mayor parte en tumores de cavidad oral y orofaringe, no se ha establecido de forma definitiva su reproducibilidad y fiabilidad. Es necesario establecer la fiabilidad y reproducibilidad de determinados aspectos relacionados con el procedimiento, como vía de abordaje para la inyección del radiotrazador en tumores poco accesibles, lugar de la inyección del (peri o intratumoral), adquisición del estudio gammagráfico e interpretación y detección del ganglio centinela.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Por causas no relacionadas con la técnica el estudio lo han finalizado 29 pacientes cuyas características quedan reflejadas en la tabla 1.

**Procedimiento general.** La sistemática fue similar en todos los pacientes, aunque el procedimiento de inyección y la identificación de los ganglios fue diferente en función de la localización del tumor primario. En 23 tumores de localización extralaringea se realizó la inyección peritumoral del radiotrazador y la linfogammagrafía previa a la cirugía. En los 6 tumores de laringe, se realizó la inyección peritumoral con el paciente anestesiado dentro del quirófano. La imagen gammagráfica se realizó sobre la pieza quirúrgica. En ambos casos se procedió a la localización e identificación del ganglio centinela con la sonda intraquirúrgica, para su posterior análisis histopatológico.

**Técnica.** Se inyectó una dosis de 37 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocoloide (1mCi), a nivel peritumoral, en 4 puntos, en un volumen no superior a 1ml. Se realizó una adquisición dinámica de 40 imágenes de 15 segundos por imagen y estáticas a los 15, 20, 30 45 y 60 minu-

tos en diferentes proyecciones. Se realizaron marcas externas en las zonas de localización ganglionar y contajes sobre los ganglios con una sonda intraoperatoria.



Linfogammagrafía latero-cervical izda. Señales externas. Sonda de captación.

Se correlacionaron los hallazgos anatomopatológicos del ganglio centinela (H-E y citoqueratinas), con los del vaciamiento cervical reglado. Se calculó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativo y positivo de la técnica.

### RESULTADOS

Catorce pacientes (48,3%) presentaron drenaje linfático laterocervical contralateral. De estos, 6 (20,7% del total) tenían la lesión primaria localizada lejos de la línea media anatómica. En dos casos se encontró enfermedad metastásica en el ganglio centinela de la cadena laterocervical contralateral. En un sólo paciente (3,4%) no se pudo encontrar durante el acto quirúrgico el segundo ganglio descrito en la gammagrafía. En todos los demás (96,6%), se pudieron identificar y extirpar selectivamente los focos descritos en el estudio gammagráfico. En 19 pacientes (65,5%) no se detectó enfermedad macro o microscópica ni en los ganglios centinelas ni en el resto de ganglios resecaados en la linfadenectomía, siendo considerados verdaderos negativos. Ocho pacientes (2,6%) fueron considerados verdaderos positivos. En 3 se detectó enfermedad metastásica sólo en el ganglio centinela y en 5 tanto en el centinela como en otros ganglios resecaados. Se detectaron 2 falsos negativos (6,9%). Es de destacar que ambos están incluidos en la primera serie de 10 pacientes del estudio y en ambos el tumor primario estaba muy próximo a los ganglios linfáticos regionales. Para la detección de enfermedad ganglionar la sensibilidad de la técnica fue del 80%, la especificidad del

100%, el valor predictivo positivo del 100% y el negativo del 90%.

### CONCLUSIONES

El ganglio centinela en los tumores de cabeza y cuello es un procedimiento que no ofrece dificultades metodológicas en los tumores supraglóticos. Sin embargo, en los tumores de laringe es conveniente realizar la prueba bajo sedación.

La incidencia de drenaje linfático bilateral obliga a hacer un muestreo selectivo de los ganglios centinelas en ambas cadenas. Los resultados diagnósticos para la

detección de enfermedad metastásica ganglionar, micro o macroscópica son superiores a los de la estadiación convencional.

La incidencia de falsos negativos en el procedimiento diagnóstico mediante el ganglio centinela puede ser despreciable con una mayor experiencia en el uso de la técnica y una interpretación exhaustiva de las imágenes linfogammagráficas.

La ausencia de enfermedad en el ganglio centinela evita resecciones ganglionares amplias. La presencia de enfermedad aconseja una linfadenectomía amplia.

---

## Estudio de bioquímica cerebral mediante Espectroscopia por Resonancia Magnética en pacientes con esquizofrenia, familiares y controles sanos

F. Ortuño, C. Soutullo, M. Millán, M. Rapado, C. Mugueta, A. González

Departamentos de Psiquiatría y Bioquímica. Clínica Universitaria de Navarra y Universidad de Navarra.

### FUNDAMENTO

El objetivo del proyecto ha sido examinar las alteraciones bioquímicas mediante resonancia magnética espectroscópica, con medición de los niveles de N-acetilaspártato (NAA), creatina, y colina cerebrales en una muestra de pacientes con esquizofrenia, sus familiares sanos, y un grupo control, para identificar un marcador de riesgo asociado a la enfermedad en regiones frontal y occipital.

Nuestros objetivos son:

Conocer las diferencias de niveles de metabolitos cerebrales (NAA, colina, creatina y fosfocreatina) en las regiones de estudio (córtex prefrontal dorsolateral) entre el grupo de pacientes con esquizofrenia y el grupo de sujetos sanos.

Determinar niveles de metabolitos cerebrales en los sujetos con riesgo de padecer esquizofrenia (con antecedentes familiares) que desarrollen la enfermedad en el período de seguimiento.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una selección de los participantes en el estudio mediante una entrevista estructurada mediante el protocolo *SCID* adaptado al castellano con el fin seleccionar las muestras de controles sanos y pacientes con esquizofrenia. Administración de escalas del síndrome Positivo y Negativo de la esquizofrenia PANSS (versión adaptada al español, Peralta V.; Cuesta M.; 1992).

Se han recogido las variables epidemiológicas y clínicas siguiendo un protocolo aplicado en anteriores estudios de nuestro grupo (Protocolo de recogida de datos del Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica, Clínica Universitaria; Universidad de Navarra). Se han realizado diversos estudios de espectroscopia

mediante resonancia magnética nuclear en participantes.

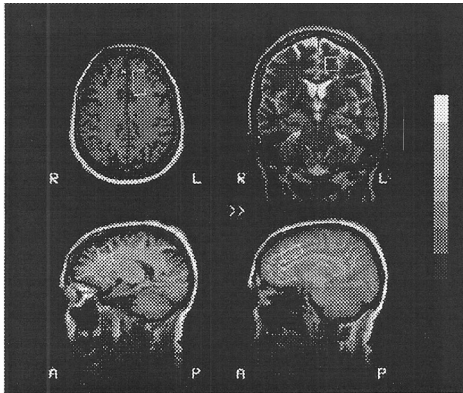
**Recogida y análisis de los datos.** En todos los casos estamos procediendo al análisis cuantitativo de las determinaciones efectuadas en las exploraciones de espectroscopia según protocolo del Departamento de Bioquímica. Todas las medidas han sido realizadas en un equipo de resonancia magnética de 1.5-Teslas (Siemens). Se obtienen inicialmente imágenes potenciadas en T2 en el plano axial, coronal, y sagital para localizar el volumen de interés. La espectroscopia de RM de protones se realiza en un volumen de interés de 20x20x20 mm de la corteza prefrontal dorsolateral y occipital.

**Pacientes y controles.** En el estudio participaron 10 pacientes con esquizofrenia y antecedentes familiares de primer grado de esquizofrenia o de trastorno esquizoafectivo. Diez sujetos sanos, familiares de primer grado de los pacientes con esquizofrenia, 10 controles sanos sin antecedentes familiares de esquizofrenia ni de trastorno esquizoafectivo.

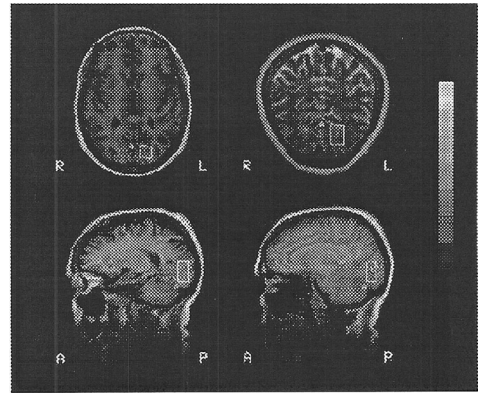
### RESULTADOS

Los valores de espectroscopia de resonancia magnética nuclear de espín eco a TE de 135 ms, TR 1500 ms y 128 adquisiciones fueron perfectamente analizables para los lóbulos frontales y occipitales derecho e izquierdo. En lóbulos frontales se realizó sobre un volumen de 30x15x15 mm, y en occipitales sobre un volumen de 15x15x30 mm (Figs. 1, 2).

En ninguno de los espectros realizados en la muestra de probandos sanos y familiares de pacientes se observaron visualmente anomalías cualitativas en los espectros analizados. En el grupo de pacientes tampoco se observaron visualmente variaciones cualitativas excepto en dos de los casos en los que se evidenció un



Frontal izquierdo



Occipital izquierdo

Figuras 1, 2. Localización de los volúmenes para los estudios de Espectroscopia por Resonancia Magnética.

Tabla 1. Parámetros de espectroscopia analizados de la muestra.

Parámetros	Pacientes (n=18)	Familiares (n=10)	Controles (n=10)
	Media (d.s.)	Media (d.s.)	Media (d.s.)
Índice NAA frontal izquierdo	9,06 (1,94)	8,75 (1,85)	8,65 (1,54)
Índice creatinina Frontal izquierdo	5,37 (1,3)	5,49 (0,86)	4,96 (0,81)
Índice colina Frontal izquierdo	5,64 (1,6)	5,85 (1,4)	5,72 (1,89)
Índice NAA/ creatinina Frontal izquierdo	1,93 (0,33)	1,63 (0,26)	1,92 (0,34)
Índice NAA Frontal derecho	9,43 (1,54)	9,83 (0,22)	9,46 (1,00)
Índice creatinina Frontal derecho	5,69 (1,34)	5,6 (1,59)	5,63 (0,34)
Índice colina Frontal derecho	5,93 (1,32)	6,1 (1,76)	6,8 (0,76)
Índice NAA/ creatinina Frontal derecho	1,76 (0,21)	1,62 (0,13)	
Índice NAA occipital izquierdo	10,94 (2,01)	10,20 (2,33)	10,85 (0,44)
Índice creatinina occipital izquierdo	6,19 (1,17)	5,89 (1,01)	6,63 (0,71)
Índice colina occipital izquierdo	5,08 (1,58)	4,92 (0,87)	4,24 (1,38)
Índice NAA occipital Derecho	10,16 (1,72)	10,21 (2,56)	10,71 (1,34)
Índice creatinina occipital Derecho	5,91 (1,71)	5,80 (1,60)	6,11 (0,78)
Índice colina occipital Derecho	4,81 (1,72)	4,30 (1,30)	4,98 (0,43)

claro descenso de los niveles de colina en la región occipital derecha. Por lo demás se informó, como era esperable predominio de la señal de N-acetilaspártato y la relación de N-acetilaspártato/creatinina dentro de la normalidad.

Como se observa en la tabla 1, la mayor parte de los parámetros presentan valores medios muy similares en los tres grupos. Tanto en la comparación estadística de los parámetros entre el grupo de enfermos frente al de familiares sanos así como frente a controles sanos, no se observaron diferencias significativas

en ninguno de ellos. Por lo tanto, los datos arrojan resultados negativos sobre menores índices de NAA en regiones frontales, ni de otro marcador metabólico de la esquizofrenia.

Los resultados se suman a los de estudios que apoyan la ausencia de variaciones en señales espectroscópicas de NAA, colina y creatinina en la esquizofrenia cuando su inicio es reciente o su tiempo de evolución es corto, como es el caso de los pacientes incluidos en este estudio.

## Valoración de la progresión del cáncer de próstata incidental según el tipo de tratamiento aplicado

S. Napal<sup>1</sup>, F. J. Lameiro<sup>2</sup>, C. Rubio<sup>3</sup>, M. Gómez<sup>4</sup>, B. Larrínaga<sup>4</sup>, E. Ardanaz<sup>5</sup>, A. Zabalegui<sup>6</sup>, A. Ipiéns<sup>1</sup>

1. Servicio de Urología. Hospital de Navarra.
2. Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de la Calidad. Hospital de Navarra.
3. Médico Investigador. Servicio Navarro de Salud.
4. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Navarra.
5. Sección de Enfermedades no Transmisibles y Estadísticas Vitales. Instituto de Salud Pública de Navarra.
6. Subdirección de Gestión Económica y Desarrollo Organizativo. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.

### FUNDAMENTO

El cáncer de próstata (CP) es una neoplasia frecuente y con una carga de mortalidad significativa. Dado que se diagnostica a edades avanzadas y que con frecuencia crece lentamente, el tratamiento agresivo del CP localizado podría, en algunos casos, no aportar grandes beneficios. El estudio de la evolución de los CP incidentales diagnosticados hace 20 años podrían servir de utilidad para guiar las decisiones actuales.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis de supervivencia de los pacientes diagnosticados de CP incidental entre 1980 y 2000 (Hospital de Navarra), con un seguimiento hasta abril de 2005. Se analizó la supervivencia global y la "cáncer específica", según el tipo de tratamiento y diversos factores anatomopatológicos.

Se incluyeron 80 pacientes. De ellos, 34 fueron tratados con hormonoterapia, 4 con cirugía, 3 con radioterapia y 39 siguieron abstención vigilada. La supervivencia media fue de 8,87 años. En el grupo de bajo riesgo (Gleason  $\leq$  de 6) la supervivencia cáncer-específica fue de 16 años y en el de alto riesgo (Gleason  $\geq$  de 7) de 6 años, sin diferencias por tratamiento.

### RESULTADOS

De los 141 posibles casos de cáncer de próstata incidental, 40 se excluyeron por constatación de posible sospecha de malignidad (aunque esta fuera remota) previa a la intervención en la revisión de la historia clínica; trece por no cumplir criterios anatomopatológicos; siete por no disponer de historia clínica; un registro por no existir ni una sola revisión de seguimiento tras la intervención. Resultaron válidos para el análisis, 80 registros. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 74,33 años. El procedimiento empleado para tratar la hiperplasia benigna de próstata (HBP) fue la adenomectomía abierta en 43 casos y la RTU en los 37 restantes. En 39 casos no se administró ningún tratamiento adicional tras el diagnóstico de cáncer incidental, en 34 se pautó hormonoterapia, cuatro pacientes fueron sometidos a cirugía radical de la

próstata y otros tres a radioterapia. En el estudio anatomopatológico, 33 pacientes (41%) presentaron un índice de Gleason mayor de 6,8 pacientes (10%) mostraron presencia de invasión perineural y 5 pacientes (6%) presentaron positividad al marcador P53. El peso del tejido extirpado en la intervención para tratar la HBP fue en promedio de 35 gramos, y la estimación media de la proporción de tejido afectado por el tumor fue de 25%. En los 18 casos en los que se determinó el PSA antes de la intervención para tratar la HBP, el valor medio del PSA fue de 3,27. Durante todo el seguimiento, el promedio de revisiones urológicas fue de 3,15. La fecha del cierre del seguimiento fue el 30 de abril de 2005. En este punto, los casos podían presentar uno de los siguientes estados vitales: muerto por cáncer de próstata, muerto por otra causa, perdido o retirado vivo al final del seguimiento. En la tabla 1 se muestran estos estados vitales en relación con la actitud terapéutica adoptada tras el hallazgo de focos de adenocarcinoma en el material extirpado.

La supervivencia media desde el diagnóstico hasta la defunción por cualquier causa fue de casi 9 años. La mediana de supervivencia fue de 11 años. Para estudiar el efecto de las distintas actitudes terapéuticas sobre la supervivencia, dado el escaso número de pacientes tratados con radioterapia complementaria (tres) y con cirugía radical (cuatro), se optó por comparar solo los casos tratados con hormonoterapia con aquellos en los cuales se asumió una actitud expectante. Ambos grupos no mostraron diferencias en cuanto a la intervención realizada para tratar la HBP, la presencia de invasión perineural en la biopsia, la proliferación del ki67, la edad en el momento del diagnóstico, el peso del tejido extirpado ni el número de revisiones realizadas por el urólogo durante el período de seguimiento. Sin embargo, sí hubo diferencias en otras variables. Así, el grupo tratado con hormonoterapia mostró con mayor frecuencia valor del índice Gleason superior a 6, positividad p53, porcentaje de tejido afectado mayor del 50% y porcentaje de cristales con afectación tumoral del 100%. A lo largo del seguimiento, en el grupo no tratado se produjeron 18 fallecimientos, de ellos 5 por cáncer de próstata (CP) y 13 por otras cau-

sas. En el grupo de tratados con hormonoterapia, los fallecimientos registrados fueron 22, 11 por CP y otros 11 por otras causas. La supervivencia media hasta el fallecimiento por CP fue de casi 12 años en el grupo de la hormonoterapia y 14 en el de los no tratados, con significación estadística de esta diferencia. Se realizó un análisis de la supervivencia hasta la muerte por CP estratificado por el índice Gleason para cada grupo de tratamiento. Se produjeron tres muertes por CP en el grupo de bajo riesgo (Gleason  $\leq$  a 6) y 13 en el de ries-

go elevado (Gleason  $\geq$  a 7). La supervivencia media fue de unos 16 años en el grupo de bajo riesgo y de unos 6 años en el de riesgo elevado (Tabla 1).

#### CONCLUSIONES

En el grupo de bajo riesgo la abstención vigilada resulta una alternativa aceptable. Esta alternativa puede no ser válida en los de alto riesgo. La hormonoterapia no parece aportar beneficio alguno en los cánceres de próstata incidentales.

**Tabla 1.** Supervivencia hasta la muerte por CP de los pacientes tratados con hormonoterapia comparada con la de los no tratados, estratificado por Índice de Gleason.

ÍNDICE GLEASON $\leq$ A 6	NO TRATADOS	HORMONOTERAPIA
Número de casos	31	13
Tiempos incompletos	29	12
Tiempos completos	2	1
Media de supervivencia, años	15,33	17,38
Intervalo de confianza 95%	14,04 a 16,62	15,06 a 19,70
Prueba de log-rank		0,01
Significación		0,92
ÍNDICE GLEASON $\geq$ A 7	NO TRATADOS	HORMONOTERAPIA
Número de casos	8	21
Tiempos incompletos	5	11
Tiempos completos	3	10
Media de supervivencia, años	7,26	5,68
Intervalo de confianza 95%	4,08 a 10,44	3,41 a 7,94
Prueba de log-rank		0,68
Significación		0,41

\* "Tiempos incompletos" son los generados por los pacientes perdidos durante el seguimiento, vivos el día 30 de abril de 2005 o fallecidos por causa distinta del CP.

\*\* "Tiempos completos" son los generados por los pacientes fallecidos por CP.

