

ARTÍCULO ORIGINAL

Correlación en el cáncer de próstata entre metástasis óseas, antígeno prostático específico y puntaje gleason

Correlation between bone metastases, specific prostatic antigen and Gleason points in prostate cancer

Claudia González Espinosa^I, Nelson Rodríguez Mesa^{II}

^IEspecialista de I Grado en Medicina Interna. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba. Correo electrónico: claudiage@infomed.sld.cu

^{II}Especialista de I Grado en Medicina Interna y Medicina Nuclear. Asistente. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba. Correo electrónico: nelsonrdguez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: el cáncer de próstata es el más frecuente en la población masculina y la segunda causa de muerte en los hombres mayores de 50 años. Cerca del 23 % de estos pacientes presentan metástasis óseas en el momento del diagnóstico.

Objetivos: determinar la aparición de metástasis óseas por gammagrafía en pacientes con cáncer de próstata y la relación que existe entre los niveles de antígeno prostático específico, los resultados de la gammagrafía ósea y el puntaje Gleason.

Método: se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en el CIMEQ en el período de enero de 2013 a diciembre de 2016. Se excluyeron pacientes que recibieron tratamiento previo para enfermedades prostáticas. Se analizaron variables demográficas, gammagrafías óseas, niveles de PSA, resultados histológicos según Gleason y principales síntomas.

Resultados: la edad promedio fue 71,45 años y el color de piel predominante fue el blanco. La gammagrafía ósea demostró metástasis óseas en 55 pacientes, la presencia de estas aumentó proporcionalmente con el nivel de PSA, y con el Gleason. El patrón gammagráfico predominante fue la lesión múltiple con valor promedio de PSA de 66,70 ng/ml.

Conclusiones: más del 50% de la muestra presentó lesiones metastásicas óseas. Los valores de PSA por encima de 20 ng/ml pueden sugerir presencia de metástasis. Pacientes con biopsia de próstata con Gleason de poco grado de diferenciación tienen mayor riesgo de padecer metástasis óseas.

Palabras claves: neoplasias de la próstata; cintigrafía; metástasis de la neoplasia,

ABSTRACT

Introduction: prostate cancer is the most frequent in the male population and the second cause of death in older than 50 year-old men. About the 23 % of these patients present bone metastases in the moment of the diagnosis.

Objective: to determine the appearance of bone metastasis by gammagraphy in patients

with prostate cancer and its relation between the levels of specific prostatic antigen, the results of the bone gammagraphy and Gleason points.

Method: an observational, descriptive, transverse study was carried out in patients with diagnosis of prostate cancer in CIMEQ in the period from January, 2013 to December, 2016. Patients who received previous treatment for prostatic diseases were excluded. Demographic variables, bone gammagraphy, levels of specific prostatic antigen and histological results according to Gleason and main symptoms were analyzed.

Results: the average age was 71,45 years old and the prevailing skin color was white. Bone gammagraphy showed bone metastases in 55 patients, they increased proportionally with the levels of specific prostatic antigen, and Gleason. The gammagraphy pattern that prevailed was the multiple lesion with an average level of specific prostatic antigen of 66,70 ng/ml.

Conclusions: more than 50% of the sample presented bone metastatic lesions. The values of specific prostatic antigen were higher than 20 ng/ml, which can suggest the presence of metastasis. Patients with biopsy of prostate with Gleason of low differentiation level have higher risk of suffering from bone metastases.

Keywords: prostatic neoplasms; radionuclide imaging; neoplasm metastasis;

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) en la actualidad se considera un problema de salud. En el hemisferio occidental constituye el cáncer más frecuente entre los hombres y ocupa el segundo lugar como causa de morbilidad y mortalidad en los hombres mayores de 50 años.¹

Un incremento medio de la tasa de incidencia por esta enfermedad se evidenció alrededor de los años '90 del siglo pasado debido a varios factores como: la detección de un mayor número de casos en fases más precoces de la enfermedad, el aumento de la supervivencia gracias a mejoras diagnósticas y terapéuticas, y la mayor esperanza de vida de la población.²

Este tumor se presenta en hombres con edad promedio mayor de 72 años; frecuentemente responde a tratamiento, aun cuando esté generalizado y puede curarse cuando está localizado.³

La mortalidad por esta enfermedad varía ampliamente, teniendo las tasas más elevadas los países caribeños, escandinavos, Bélgica y Holanda, y las más bajas China, Japón y los países de la antigua Unión Soviética. En Estados Unidos para el año 2009 se situó en unos 192 280 nuevos casos, siendo el número aproximado de muertes de 26730 y representó la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres de esta región. La tasa de mortalidad por CaP en España en el 2010 fue de 35,9 por cada 100000 habitantes por año; por lo que en este período de tiempo ocupó el tercer lugar, tras el cáncer de pulmón y el colon-rectal, que afectan a ambos sexos.^{4,5}

En 1995, el CaP ocupó en Cuba el tercer lugar en incidencia con relación a las diez localizaciones de cánceres en ambos sexos. En el año 2014 la tasa de incidencia fue de

3110 (personas/año), el número de defunciones fue de 2 819, una tasa de mortalidad por cada 100000 habitantes de 50.6. Para el año 2015 la tasa de mortalidad aumentó al 52.4 por 100 000 habitantes, 2932 fallecidos este año y una incidencia de 4261 (personas/año).⁶

En las fases avanzadas del CaP, puede provocar metástasis a distintas regiones del cuerpo; desde el punto de vista práctico, la mayoría de los pacientes con cáncer diseminado de próstata tienen participación del esqueleto óseo. En la autopsia, el 84% de aquellos con cáncer de próstata tienen metástasis óseas, mientras que, en 2012, de 20.000 nuevos casos de cáncer de próstata, el 21,5% de los pacientes presentaban metástasis, generalmente asociadas con un mal pronóstico. Sólo el 23% de los pacientes sobrevivieron 5 años desde el diagnóstico inicial, y la tasa de supervivencia a los 10 años es del 10%.⁷

La determinación de las metástasis óseas se realiza por radiografías simples, gammagrafía ósea, tomografía computarizada (TC), tomografía de emisión de positrones (PET) y resonancia magnética nuclear (RMN); sin embargo, una gammagrafía ósea es una prueba funcional, lo que significa que mide un aspecto del metabolismo óseo o remodelación ósea, lo que las otras técnicas de imagen no hacen. Compite con el PET para ver el metabolismo anormal de los huesos, pero la ventaja de la gammagrafía es que es considerablemente menos costosa.⁷

El objetivo es determinar la aparición de metástasis óseas mediante gammagrafía ósea en pacientes diagnosticados con CaP, describir al mismo tiempo la distribución de las lesiones metastásicas en el esqueleto. Además, se pretende establecer la relación entre el puntaje Gleason y los niveles de Prostatic Specific Antigen (PSAt) y la probabilidad de obtener resultados positivos en la gammagrafía ósea. De este modo, se podrá determinar si existe algún tipo de relación entre el grado histológico, el nivel del marcador tumoral y la agresividad del tumor.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) en el período de enero de 2013 a diciembre de 2016 y que cumplieron los siguientes criterios: hombres mayores de 40 años, PSAt de sangre realizado, biopsia prostática realizada con resultados histológicos según puntaje de Gleason y gammagrafía ósea realizada. Se excluyeron pacientes que recibieron tratamiento previo para enfermedades prostáticas, incluyendo terapia de ablación androgénica, quimioterapia, radioterapia o cirugía prostáticas.

El universo estuvo constituido por 128 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, que acudieron a realizarse gammagrafía ósea al servicio de Medicina Nuclear del CIMEQ. La muestra quedó conformada por 103 pacientes que cumplieron los criterios establecidos.

Los datos se obtuvieron a partir de las historias clínicas suministradas por el departamento de admisión, archivo y estadística del hospital.

Las gammagrafías óseas se llevaron a cabo con Tc-99m MDP. La actividad inyectada de Tc-99m MDP fue de aproximadamente 20 mCi (740 MBq) y el rastreo fue realizado por una gammacámara (MERIDIAN; DE DOBLE CABEZAL); se utilizó un colimador de alta resolución y baja energía (LEHR) y se revisaron imágenes de cuerpo entero en plano anterior y posterior. Las gammagrafías óseas fueron revisadas por dos médicos nucleares con 26 y 5 años respectivamente, de experiencia.

Las biopsias prostáticas por sextantes fueron realizadas por urólogos bajo control ecográfico (ALOKA ALPHA 10 con un transductor intracavitario de 7,5 Hz); se emplearon agujas de biopsia trucut calibre 18. Las muestras de tejido fueron enviadas al Departamento de Anatomía Patológica para diagnóstico anatomopatológico.

Se estratificaron los pacientes según nivel de PSA_t en: menor de 10 ng/ml, entre 10 y 20 ng/ml mayor de 20 ng/ml.

La información se procesó mediante el paquete estadístico SPSS versión 13.0. Se utilizaron medidas de frecuencias absolutas y relativas (porcentaje) para las variables cualitativas, y la media y desviación estándar como medida de resumen de las variables cuantitativas. Se calculó la prueba de Chi cuadrado y la probabilidad exacta de Fisher para establecer asociación entre las variables cualitativas, la prueba t para la comparación de las medias entre dos muestras independientes y el análisis de varianza de una vía de clasificación para la comparación de varias muestras independientes. Se estableció un nivel de significación de 0.05.

La investigación se realizó cumpliendo con lo establecido por el Código Internacional de Ética Médica (enmendado por la 35 Asamblea Médica Mundial de Venecia, octubre 1983). Se tuvieron en cuenta además los Códigos Internacionales de Ética de la Investigación como el Código de Nüremberg y la Declaración de Helsinki. Los resultados de la investigación fueron usados solo con fines investigativos. Todo el personal que participó en la investigación está legalmente calificado para brindar el servicio de salud que le ocupa. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética y científico del CIMEQ.

RESULTADOS

El estudio incluyó a 103 pacientes con rango de edades entre 51 y 86 años, la edad promedio fue de 71.45 ± 9.11 años. Predominaron los grupos de edades de 70-79 años (35 %) y el de 60-69 años (31 %). El 46,60 %, 28,16 % y 25,24 % estuvo representado por pacientes con color de la piel blanca, mestiza y negra, respectivamente. Los síntomas que predominaron fueron la polaquiuria (94 %), los dolores óseos (52 %) y el decaimiento (44 %).

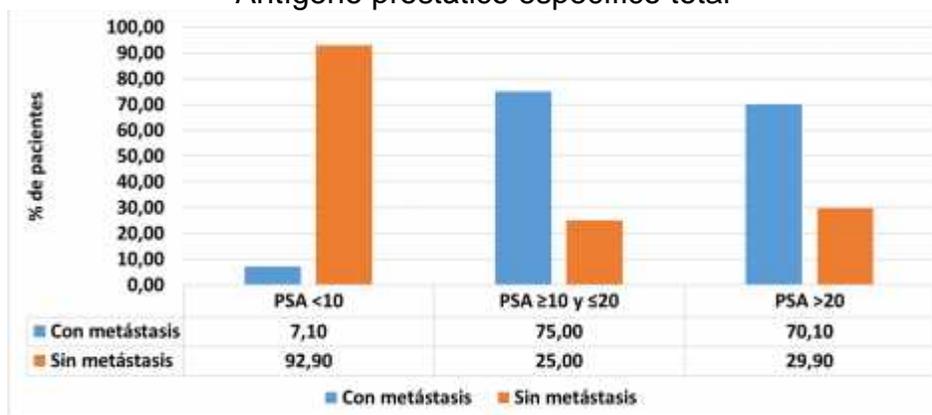
Presentaron un nivel de PSA_t menor de 10 ng/ml 28 pacientes, entre 10 y 20 ng/ml 8 pacientes, y 67 pacientes mayor de 20 ng/ml. Se identificaron a través de las gammagrafías, metástasis óseas en 55 pacientes (53,40 %). Se evidenció que los sitios con mayor presencia de metástasis fueron: pelvis (29,1 %), columna lumbo-dorsal (20,4 %) y parrilla costal (20,4 %).

De los pacientes que presentaron metástasis, 47 (85,4 %), tenían niveles de PSA_t mayor de 20 ng/ml, 6(10,9 %) entre 10 y 20 ng/ml y solo en 2 pacientes (3,6 %) se observó un valor menor de 10ng/ml.

Los valores promedio de PSA_t para los pacientes con gammagrafías positivas fueron de 64,35 ±36,31 y para las gammagrafías negativas de metástasis fueron de 25,16 ±30,34.

El porcentaje de pacientes con metástasis óseas detectadas mediante gammagrafía (gráfico 1) fue significativamente superior para los niveles de PSA_t entre 10 y 20 y mayor de 20 ng/ml ($p < 0,0001$).

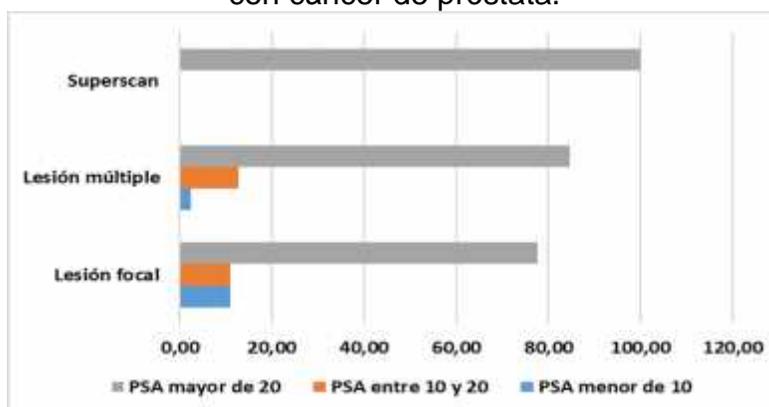
Gráfico 1. Relación entre los valores de PSA_t* y la aparición de metástasis.
*Antígeno prostático específico total



($p < 0,001$)n=103

El patrón gamma gráfico de metástasis óseas múltiple se presentó en la mayoría de los pacientes: 70,92% (39/55). Los casos restantes se distribuyeron en proporciones muy similares: patrón focal 16,36% (9/55) y el patrón superscan 12,72% (7/55) (gráfico 2).

Gráfico 2. PSA_t* según patrones gamma gráficos de metástasis en ósea en pacientes con cáncer de próstata.

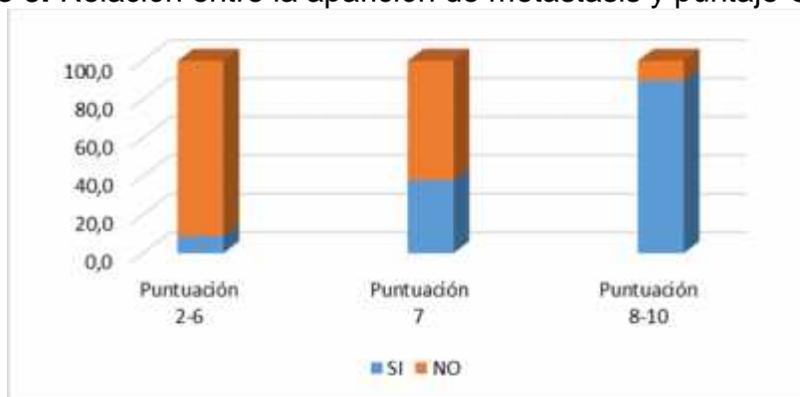


*Antígeno prostático específico total
($p < 0,001$) n=55

Cuando se evaluó el PSA_t (<10, 10 y 20 y >20 ng/ml) según el patrón gammagráfico, se observó que ningún paciente con un patrón superscan tuvo un PSA_t < 20 ng/ml. La media del PSA_t para el grupo de pacientes con lesión focal fue de 27,59 ng/ml ±12,89, este valor asciende para los grupos de lesiones múltiples con una media de 66,70 ng/ml ±36,14, y para el grupo con lesiones superscan la media fue de 97,14 ±7,14.

Del total de pacientes estudiados se encontró con una puntuación de Gleason entre 2 y 6, 33% pacientes, con puntuación 7, 21% pacientes y entre 8 y 10, 49% pacientes (gráfico 3).

Gráfico 3. Relación entre la aparición de metástasis y puntaje Gleason.



(p=0.0001)
n=103

La prevalencia de metástasis óseas detectada mediante gammagrafía ósea aumenta proporcionalmente con el puntaje de Gleason, asciende del 9,1% para el tumor bien diferenciado (Gleason 2-6), 38,1% para el tumor medianamente diferenciado (Gleason 7) y 89,8 % para el tumor poco diferenciado o indiferenciado (Gleason 8-10).

DISCUSIÓN

En general la presencia de enfermedad metastásica ensombrece el pronóstico en el CaP, a pesar de existir largas remisiones en algunos casos; por ello, el establecimiento de subgrupos puede tener importancia pronóstica. Se conoce que la gammagrafía ósea con isótopos radiactivos es actualmente el *patrón de oro* para la detección de metástasis óseas. Actualmente existe controversia acerca de cuál debe ser el nivel óptimo de PSA_t para recomendar la realización de una gammagrafía ósea en el carcinoma de próstata no metastásico.

En trabajos revisados^{8,9} exponen una edad media similar (67 años) en pacientes con sospecha de CaP, así como predominio de pacientes con intervalos de edades entre 60-70 y mayores de 70 años. En un estudio de 316 pacientes con sospecha de CaP, reportaron una edad promedio de 70 años y edades mínima y máxima similares a la observada en el presente estudio.

Se reporta que los pacientes de piel de color negro tienen mayor incidencia de CaP que los caucásicos.¹⁰ Otros autores identifican diversos factores como posibles barreras para

el pesquisaje y estudio del CaP en los hombres de piel de color negro, tales como el nivel socioeconómico, el acceso a los servicios de salud, el escaso conocimiento acerca de esta enfermedad, la baja percepción de riesgo y la aversión al tacto rectal, lo que incrementa la morbimortalidad para el CaP en este grupo. También cuentan los ya conocidos factores genéticos¹¹, características que difieren con este estudio, pudiendo estar esto relacionado con las características demográficas, sociales y económicas en la muestra estudiada y en Cuba, donde no se muestran estas peculiaridades.

Actualmente existen divergencias con respecto a la indicación del PSAt en pacientes mayores de 65 años, ya que algunos autores plantean que el uso de esta prueba no modifica la supervivencia en este grupo de edad y refieren que debe utilizarse solamente en pacientes más jóvenes, con una mayor esperanza de vida.¹² Sin embargo, otros estudios revisados refieren que el 60% del diagnóstico de CaP se realiza en pacientes mayores de 65 años, en los cuales, además, se observan el 71% de los tumores más agresivos (Gleason 8-10), lo que justifica que otros estudios estén a favor de la utilidad del PSAt en el screening del CaP en este grupo de pacientes.¹³

Un estudio retrospectivo multicéntrico llevado a cabo en Japón ha revelado que la metástasis ósea es frecuente entre pacientes japoneses con carcinoma prostático recientemente diagnosticado y sin tratar, lo que supone una tasa media positiva de 24,2 % en las gammagrafías óseas.¹⁴

La tasa positiva asciende aproximadamente al doble de la tasa correspondiente a Estados Unidos y Canadá (8,9%).¹⁵ Este hecho suscita la idea de que el cáncer de próstata afecta de diferente forma a la población asiática en comparación con la caucásica, y que el nivel de PSAt puede no ser un indicador apropiado para predecir los resultados de la gammagrafía ósea en algunos grupos étnicos.¹⁶ Llama la atención el elevado porcentaje de aparición de metástasis en pacientes recién diagnosticados de dicha enfermedad en la muestra estudiada con un 53% de positividad, duplicando los valores más elevados reportados de incidencia metastásica por países asiáticos, sin poder comparar con otros estudios poblacionales de nuestro país, variable que deja abierto la investigación para ampliar la muestra en busca de razones que lo justifiquen.

Un gran número de estudios a gran escala realizados en Estados Unidos de Norteamérica, Canadá y Argentina demuestran una relación cada vez más marcada entre la prevalencia de metástasis esqueléticas y los niveles de PSAt.¹⁷

En casos recién diagnosticados, la incidencia de gammagrafías óseas positivas en pacientes con PSAt inferior a 20 ng/ml es baja. Se estudió un grupo de 214 pacientes con 35 gammagrafías óseas positivas: solo una de ellas pertenecía al grupo con PSAt inferior a 20 ng/ml. Estudios como este desaconsejan la realización de gammagrafías óseas en los estudios de estadificación de pacientes con PSAt < 15 ng/ml.¹⁸ Por tanto, existen reticencias respecto a la hora de formular una recomendación absoluta, y la gammagrafía ósea sigue siendo utilizada por muchos médicos y urólogos en la estadificación de la enfermedad.

El 70,92% (39/55) de los pacientes tienen un compromiso óseo multifocal, valor menor que el reportado en otros trabajos publicados que muestran valores alrededor del 87 %. Respecto al mismo estudio se observa una mayor proporción de pacientes con lesión única 16,36% (9/55) contra el 13% (5/39).¹⁸ Cabe señalar que dicho autor no considera el patrón superscan dentro de su estudio.

Al igual que en otros estudios¹⁶ se evidencia una relación positiva entre los niveles de PSA_t y la presencia de metástasis en la gammagrafía ósea. Con niveles de PSA_t iguales o inferiores a 10 ng/ml solo el 7.1 % (4/55) presentan gammagrafías positivas, a pesar de ser un pequeño porcentaje de pacientes con lesiones secundarias óseas, y ya que el tratamiento y pronóstico depende en gran medida de estos resultados se mantiene como parte del protocolo de trabajo realizar gammagrafía ósea durante el estadiamiento.

Tras estudiar la relación entre la puntuación Gleason, los resultados de gammagrafía ósea y los niveles de PSA_t, se observa una relación significativa entre los mismos y se ha incorporado con ello valor clínico al estudio; sin poder determinar estas lesiones por biopsias ya que la gammagrafía no es la práctica más aconsejable para asegurar el diagnóstico. Según el último informe emitido por la Asociación Europea de Urología en Barcelona, las gammagrafías óseas con lesiones dudosas deben ser exploradas mediante resonancia magnética funcional del esqueleto axial para clasificar las anomalías de etiología inflamatoria, traumática o metastásica.¹⁹

En algunos casos en los que el diagnóstico sigue siendo dudoso (por ejemplo, una lesión ósea aislada en un área de metástasis prostática poco habitual), es recomendable realizar una biopsia para obtener un diagnóstico histológico preciso.¹⁶

Se concluye que aparecieron metástasis óseas en más del 50% de la muestra estudiada. Se demuestra una relación entre los valores de PSA_t por encima de 20 ng/ml y una escala de Gleason con poco grado de diferenciación o indiferenciado tienen mayor riesgo de figurar metástasis óseas. Otro hallazgo encontrado durante el estudio fue la relación entre los niveles de PSA_t mayor de 20 ng/ml y prevalencia de los patrones gammagráficos múltiple y superscan.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses para la publicación del artículo

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greenlee R, Hill-Harmon M, Murray T. Cancer Statistics 2014; Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
2. Granado de la Orden S, SaáRequejo C, Quintás Viqueira A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata. *Actas Urol Esp.* 2013;30(6):574-82.
3. Collin S, Martin R, Metcalfe C, Gunnell D, Albertsen P, et al. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975–2004: an ecological study. *Lancet Oncol* 2010; 9: 445–52.
4. Baade PD, Youlten DR, Krnjacki LJ. International epidemiology of prostate cancer: Geographical distribution and secular trends. *Mol Nutr Food Res.* 2009, 53(2):171-84.

5. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): prostate cancer [Internet]. Version 1. 2015. [cited 2015 Oct 2] Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf..
6. MINSAP. Anuario Estadístico de Salud [Internet]. 2016. La Habana: MINSAP; 2016. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>
7. Medlineplus.net [Internet]. [actualizado 14 Feb 2013; citado 4 Abr 2013]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003833.htm>
8. Medina R, Barrero R, Morales A. Modelo predictivo de Ca P en pacientes con indicación de biopsia. *Actas Urol Esp* 2014 Mayo; 27(5): 356-60.
9. Minguez R, Fernández A, Gómez F, Ruiz C, Teba del Pino F, Romero J, et al. Diagnóstico precoz del cáncer de próstata en pacientes con sintomatología prostática mediante tacto rectal, antígeno específico prostático, ecografía tumorrectal y densidad-PSA. *Actas Urol Esp* 2012; 23 (8): 688-93.
10. Wilt T. Prostate cancer (non metastatic). *Clinevid* 2013; 10: 1023 –38.
11. Albain K, Unger J, Crowley J, Coltman C, Hershman D. Racial disparities in cancer survival among randomized clinical trials patients of the Southwest Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(14): 984-92.
12. Fulla J. Utilidad del tacto rectal en pacientes de próstata y antígeno prostático menor a 4 ng/ml. *Revista Chilena de Urología*. 2014; 79 (4):63-5.
13. López J, Casado C. Valor clínico del tacto rectal y antígeno prostático específico en la detección oportuna del cáncer de próstata en Hermosillo, Sonora. *Revista Mexicana de Urología*. 2013; 73 (6):299-306.
14. Warren KS, Chodak JW, See WA, Iverson P, McLeod D, Wirth M, et al. Are bone scans necessary in men with low APE levels following localized therapy. *J Urol* 2006; 176:70-8.
15. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnon RR. NCCN Guidelines [Internet]. 2016 [2016 cited Aug 20]. Disponible en: <https://www.nccn.org>
16. Márquez López J. ¿Cuándo debemos realizar una gammagrafía ósea en pacientes con cáncer de próstata asintomático de nuevo diagnóstico para detectar metástasis óseas?. *Esp Urol*. 2015; 68 (2): 135-41.
17. Sociedad Argentina de Urología. Consenso nacional inter-sociedades para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata. Buenos Aires: Elsevier; 2014.
18. Rhoden E, Torres O, Ramos G, Lemos R, Souto C. Value of prostate specific antigen in predicting the existence of bone metastasis in scintigraphy. *International Braz J Urol* 2013;29(2):121-6.
19. Luna A, Vilanova JC, Alcalá Mata L. RM de cuerpo entero en la detección precoz de las metástasis óseas y su indicación frente a la gammagrafía ósea y otras técnicas de imagen. *Arch Esp Urol* 2015; 68 (3): 371-90.

Recibido: 17 de diciembre del 2017

Aprobado: 13 de marzo del 2018

MSc. Claudia González Espinosa. Especialista de I Grado en Medicina Interna. y Medicina Nuclear. . Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba. Correo electrónico: claudiage@infomed.sld.cu