

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ SSA



TESIS

Características clínicas y patológicas de los pacientes con cáncer de próstata que presentan metástasis óseas al momento del diagnóstico.

“QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN UROLOGIA”

PRESENTA

el Dr. Gerardo Fernández Noyola

Asesores:

**Dr. Carlos Pacheco Gahbler
Dr. Jorge Gustavo Morales Montor
Dr. Carlos Martínez Arroyo
Dr. Mauricio Cantellano Orozco**

México, Distrito Federal 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.

Antecedentes.....	3
Planteamiento del problema.....	4
Objetivos.....	4
Justificación.....	5
Material y Métodos.....	5
Diseño.....	6
Resultados.....	7
Discusión.....	8
Conclusión.....	9
Bibliografía.....	10
Tablas y gráficos.....	12

Antecedentes:

El cáncer de próstata es uno de los más importantes y frecuentes problemas médicos en la población masculina, para el año 2003 se obtuvieron 6,536 registros histopatológicos de cáncer de próstata en México lo que lo ubica junto con el cáncer de piel, como los tumores más frecuentes en la población masculina y se presenta con mayor frecuencia en aquellos sujetos de más de 60 años con mortalidad mayor en el rango de 45 a 65 años de edad. ⁽¹⁾

A pesar del advenimiento y accesibilidad del antígeno prostático específico, alrededor del 22 % de los casos nuevos diagnosticados se presentan con enfermedad avanzada o metastásica ⁽²⁻³⁾. La evolución natural del cáncer prostático se caracteriza por metástasis a hueso en aproximadamente 65 a 80 % de los pacientes con enfermedad avanzada. En estos casos, las metástasis generan una morbilidad importante incluyendo dolor, fracturas patológicas y discapacidad. Más aun, la mitad de los pacientes con enfermedad metastásica fallecerán entre 30 y 35 meses y el 85 a 100 % de los casos que mueren por cáncer de próstata presentan metástasis óseas en los estudios de autopsia ⁽⁴⁻⁵⁾.

Previo a la era del APE, hasta un 48% de los pacientes con cáncer de próstata, presentaban metástasis óseas al momento del diagnóstico, por lo que en los últimos 25 años han surgido cambios importantes en la epidemiología de estos pacientes, al menos en países desarrollados. El método más difundido para la detección y el monitoreo del compromiso óseo por metástasis es el gammagrama de cuerpo entero con tecnecio-99m metileno-difosfonato (Tc-99m DPM), el cual tiene una sensibilidad del 95 al 97 % para la detección de estas metástasis. Se ha reconocido que los pacientes con un valor de APE previo a tratamiento mayor de 100 ng/mL pueden presentar metástasis óseas con un valor predictivo positivo del 100% ⁽⁶⁻¹¹⁾.

Las guías internacionales sobre el manejo de cáncer de próstata recomiendan la realización de un escrutinio para la detección de metástasis óseas en los pacientes que cuenten con los siguientes criterios: Según las guías europeas los criterios son Gleason >7 o pacientes con un estadio clínico T3, independientemente del valor del APE y en casos con APE <20 mg/ml, se recomienda en pacientes con Gleason >7 y en pacientes con dolor óseo o fracturas patológicas. Los criterios de acuerdo a la AJCC son Gleason

>7 o APE >20 ng/ml previo al tratamiento. Y la NCCN recomienda la realización del estudio para detectar metástasis óseas en pacientes con estadio clínico T1–T2, APE >20 ng/ml o suma de Gleason igual o mayor de 8 y en los caso con estadio cT3/T4 o en casos de síntomas asociados a metástasis óseas. (6-8)

Las nuevas recomendaciones han presentado unas tasas de detección de metástasis óseas al momento del diagnóstico entre 79 y 81 % según los reportes publicados en la literatura mundial (9-13). La incidencia de metástasis óseas publicadas en la actualidad varía de acuerdo a la población estudiada, reportándose en caucásicos de los Estados Unidos del 8 % en Europeos del 2.8 al 16.1%, en Afroamericanos de 18 %, los Asiáticos reportan tasas del 20.6 al 47.8% y en Brasil del 41.5%. (9,13,15-17)

Sin embargo los estudios publicados en las guías internacionales son realizados en base a población Europea y de los Estados Unidos. Así mismo no existen puntos de corte ni análisis de los factores de riesgo en la población latinoamericana.

Planteamiento del problema.

¿Las características clínicas y patológicas de los pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata se relacionan con la posibilidad de desarrollar metástasis óseas?

Objetivos.

Determinar las características clínicas y patológicas de los pacientes con el diagnóstico de cáncer de próstata manejados en el servicio de urología del Hospital General Dr. Manuel Gea González para determinar cuáles de estas se asocian con enfermedad metastásica a hueso. Establecer un punto de corte en nuestra población para determinar quiénes son candidatos a realizarse un estudio para la determinación de metástasis óseas al momento del diagnóstico y conocer cuál es la tasa de detección de enfermedad metastásica en nuestra población.

Justificación.

El cáncer de próstata es uno de los más importantes y frecuentes problemas médicos en la población masculina en México, a pesar del advenimiento y accesibilidad del antígeno prostático específico, no se ha observado un aumento en el diagnóstico de cáncer de próstata en estadios tempranos y por esto, es necesario identificar en nuestros pacientes los factores clínicos, bioquímicos e histopatológicos para establecer grupos de riesgo preoperatorios e identificar que pacientes en la población mexicana de acuerdo a su riesgo se beneficiaran del tratamiento. Por lo que es importante seleccionar adecuadamente en que paciente está justificado realizar de un estudio para determinar la presencia de metástasis óseas al momento del diagnóstico. Así mismo establecer un punto de corte en nuestra población para la determinación de afección ósea, ya que no existen estudios publicados al respecto en población latinoamericana.

Material y métodos.

El estudio incluye a todos los pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata que se les realizó un estudio de gammagrama óseo con Tc-99m DPM al momento del diagnóstico para detección de metástasis óseas. Criterios de Inclusión. Expedientes completos de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que cuenten con gammagrama óseo realizado al momento del diagnóstico. Criterios de exclusión. Pacientes con expedientes incompletos. Pacientes con diagnóstico de otro cáncer primario que se caracterice por que en su evolución natural desarrolla afección ósea. Pacientes que recibieron tratamiento hormonal previo a la realización del estudio de gammagrama óseo. Pacientes con alguna patología ósea previamente diagnosticada. Pacientes con gammagrama óseo no concluyente para enfermedad negativa o positiva a metástasis óseas.

La presencia de metástasis óseas en la gammagrafía ósea se definió cuando sea zonas asimétricas solitarias o múltiples de aumento de la captación del trazador producido, con exclusión de la acumulación del marcador relacionado con un trauma previo y las enfermedades degenerativas del hueso. Los pacientes con resultados dudosos en la gammagrafía ósea fueron excluidos del estudio.

El análisis estadístico fue univariable y multivariable se dirigió a la tasa de metástasis óseas el momento del diagnóstico. Las covariables consisten en la edad del paciente y el PSA al diagnóstico, suma de Gleason de la biopsia y estadio clínico.

Diseño.

- a) Abierto
- b) Observacional
- c) Retrolectivo
- d) Transversal

Definición de variables:

Independientes. (CAUSA)		Dependientes. (EFECTO)	
Variable	Escala	Variable	Escala
1. Estadio Clínico (cT) TNM AJCC 2010. Tacto Rectal. T1 – No se palpa nódulo. T2a – Se palpa nódulo que involucra la mitad o menos, de un lóbulo prostático. T2b - Se palpa nódulo que involucra un lóbulo prostático. T2c - Se palpa nódulo que involucra ambos lóbulos prostáticos. 2. Antígeno APE (ng/ml). 3. Suma de Gleason : Clasificación histológica del cáncer de próstata basada en la arquitectura glandular celular la cual le asigna dos números del 1 al 5 de acuerdo a la diferenciación celular la suma de estos indica : 2 - 4 CaP Bien	Continua Categórica	Metástasis óseas	Dicotómica Categórica

diferenciado.	Cuantitativa		
5 – 7 CaP Moderadamente diferenciado.	Cuantitativa		
8 – 10 CaP Indiferenciado.	/ Intervalo		

Resultados.

Se recolectó la información retrospectiva entre enero de 2007 y mayo de 2010 de 193 pacientes que cumplieron con los criterios de selección. a quienes se les realizó gamagrama óseo en nuestra institución. Todos los pacientes tenían datos completos, entre ellos el PSA al diagnóstico, estadio clínico asignado de acuerdo con el sistema de estadificación TNM de 2002 y la suma de Gleason de la biopsia.

De manera rutinaria en nuestro servicio se solicita el estudio de gamagrama óseo a los pacientes de acuerdo a las recomendaciones de la NCCN.

Para el análisis, los pacientes se dividieron en 2 grupos, el primero fue el de los pacientes con metástasis y el segundo el de los pacientes que no presentaron.

La edad promedio de los pacientes fue de 70 años. Se encontraron metástasis óseas en 60 pacientes (31.08 %). En los pacientes con APE menor de 10 solo se presentaron 2 casos con metástasis óseas al momento del diagnóstico. Pacientes con APE entre 10 y 20 mg/dl en 7 casos (24.1%), y en los pacientes con APE mayor de 20 mg/dl se encontraron en el 34.9 % de los casos con este valor de APE.

En cuanto a las características patológicas, en los pacientes que presentaron Gleason igual a 6 se encontraron 7 pacientes con metástasis, con calificación de Gleason de 7 se encontraron 12 pacientes con metástasis óseas, las cuales fueron más frecuentes en pacientes con puntuación 4+3 a diferencia de la suma 3+4 (55.5 % vs 26.9 %) y en caso de puntuación de Gleason igual a o mayor a 8, 41 pacientes fueron detectados con metástasis óseas (40.5 %).

En cuanto al tacto rectal, los pacientes con estadio clínico T1c el 24 % presentó metástasis óseas. En los pacientes con estadio clínico T2a, 28.2 % de los casos presentaron metástasis óseas, 31.9 % y 35. 8% en estadio T2b y T2c respectivamente así como un 54 % de presencia de metástasis al momento del diagnóstico en los casos de estadio clínico T3.

Se clasificó a los pacientes en grupos de riesgo de acuerdo a la NCCN 2010, no se encontraron metástasis óseas en los pacientes de bajo riesgo a quienes se les indicó el estudio, sin embargo se reportaron metástasis óseas en el 5.2 % de los pacientes de riesgo intermedio, en 31.2 % de los pacientes de riesgo alto y en 88.8 % de los pacientes de riesgo muy alto.

Discusión.

Las publicaciones actuales reportan un incremento del número de pacientes con enfermedad órgano confinada a partir de la introducción del antígeno prostático específico en los programas de detección. Los estudios previos a la era del APE reportan una tasa de metástasis óseas al momento del diagnóstico de 48 % ⁽¹⁴⁾. A pesar de esta tendencia a detectar la enfermedad en etapas iniciales, aun hay pacientes que presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico inicial. Los estudios contemporáneos mencionan una tasa muy baja de metástasis óseas (2.8%) al momento del diagnóstico ⁽¹³⁾. La presencia de metástasis es un factor importante para determinar la supervivencia del paciente ya que dependiendo de la respuesta a la terapia hormonal, la esperanza de vida promedio en estos pacientes es de aproximadamente 2 a 3 años. El gammagrama óseo es por mucho el estudio más sensible para la detección de las metástasis y las guías internacionales coinciden prácticamente en los criterios para su utilización, sin embargo, estas nunca han sido validadas en poblaciones como la nuestra, pero como era de esperarse, en nuestro estudio, las metástasis óseas se presentan más frecuentemente en pacientes con APE mayor de 20 mg/dl y Gleason indiferenciado. Sin embargo la tasa de metástasis en

general fue del 30.9%, lo cual es mayor que lo reportado en estadounidenses y europeos (9,13), lo cual puede deberse a que a la población de nuestro estudio le fue realizado el gammagrama por que cumplía con los criterios establecidos por las guías internacionales para la búsqueda intencionada de metástasis óseas a diferencia de los estudios realizados en Europa y Estados Unidos en los que se les realiza el estudio de gammagrama óseo independientemente de los factores de riesgo que presenta su población, sin embargo nuestra tasa es similar las reportadas en pacientes asiáticos y brasileños. (16-17) Así mismo es un reflejo de que nuestra población acude a solicitar atención médica hasta presentar síntomas de enfermedad avanzada a pesar de la accesibilidad del antígeno prostático específico en nuestras instituciones.

Conclusión.

La recomendación tras el análisis de nuestra casuística, es de realizar el gammagrama con Tc-99m MDP para detectar metástasis óseas al momento del diagnóstico en los casos de pacientes con Gleason menor de 7, tumor palpable y antígeno prostático específico total mayor de 10, así como en todos los pacientes con Gleason de 8 a 10 independientemente del valor del APE inicial.

Bibliografía

- 1.- Registro histopatológico de Neoplasias Malignas de México. 2003

- 2.- Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277:1445.

- 3.- Wolff JM, Zimny M, Borchers H, et al. Is prostate-specific antigen a reliable marker of bone metastasis in patients with newly diagnosed cancer of the prostate? *Eur Urol* 1998;33:376–81.

- 4.- Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000;88(Suppl 12):2989–94.

- 5.- Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H: Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 171: 2122–2127, 2004.

- 6.- European Urology Association Guidelines 2010 Prostate.

7. Clinical recommendations. National Comprehensive Cancer Network 2010.

- 8.- Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. American Joint Committee on Cancer staging manual. 6th ed. Philadelphia, PA: Springer; 2002.

- 9.- Salonia A, Gallina A, Camerota TC, et al. Bone metastases are infrequent in patients with newly diagnosed prostate cancer: analysis of their clinical and pathologic features. *Urology* 2006;68:362–6.

- 10.- Ritenour CW, Abbott JT, Goodman Utilization of Gleason Grade as primary criterion for ordering nuclear bone scan in newly diagnosed prostate cancer patients. *Sci World Jour.* 2009 Oct 2;9:1040-5.

11.- Klatte T, Klatte D, Bohm M. et al. Radionuclide bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer. Clinical aspects and cost analysis. Urologe A. 2006 Oct;45(10):1293-4, 1296-9.

12.- Ishizuka O, Tabane t, Nakayama T, el al. Prostate-specific antigen, Gleason sum and clinical T stage for predicting the need for radionuclide bone scan for prostate cancer patients in Japan. Int J Urol 2005, 12 (8) 728-32.

13.- Brigantti A, Passoni N, Ferrari M et al. When to perform bone scan in patients newly diagnosed Prostate cancer: External Validation of the Currently Available Guidelines and Proposal of a Novel Risk Stratification Tool. Eur Urol 57, 2010: 551-58.

14.- Chrisholm C, Stone A, Beynon L, et al. Bone scan as tumor marker in prostate carcinoma. Eur Urol 8, 1982: 257-260.

15.- Bruce I. Carlin, Gerald L. Andriole et al. The Natural History, Skeletal Complications, and Management of Bone Metastases in Patients with Prostate Carcinoma. Cancer, Sup 15, (88)12, 2000.

16.- Yang G, Zuo S, Chao M. et al The diagnostic correlations of bone scintigraphy, pathological grade and PSA for metastatic prostate cancers. Chin-Ger Jour Clin Oncol;2009 (8)12.

17- Rhoden E., Torres O, Ramos G Value of prostate specific antigen in predicting the existence of bone metastasis in scintigraphy International Braz J Urol, Vol. 29 (2): 121-126, 2003.

Grafica 1. Total de pacientes del estudio.

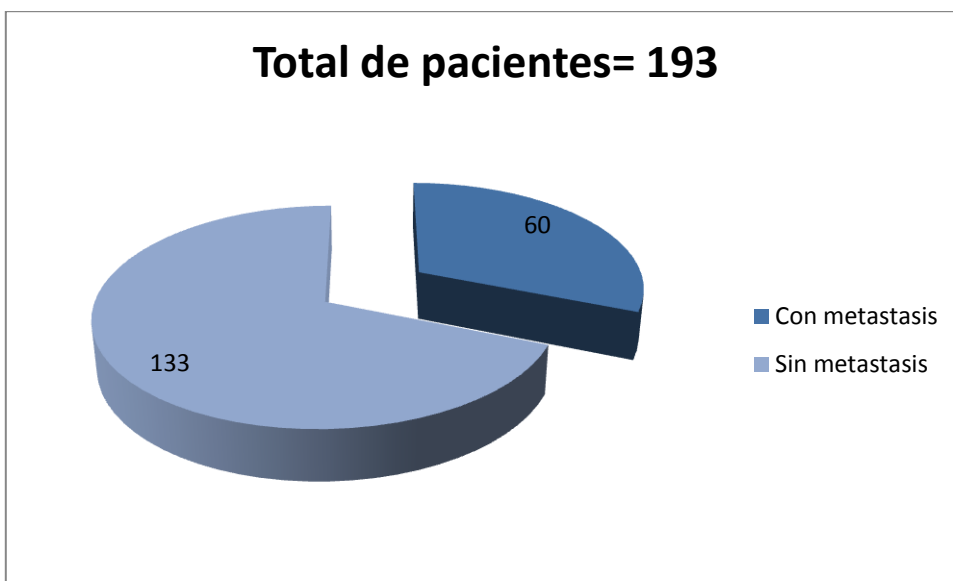
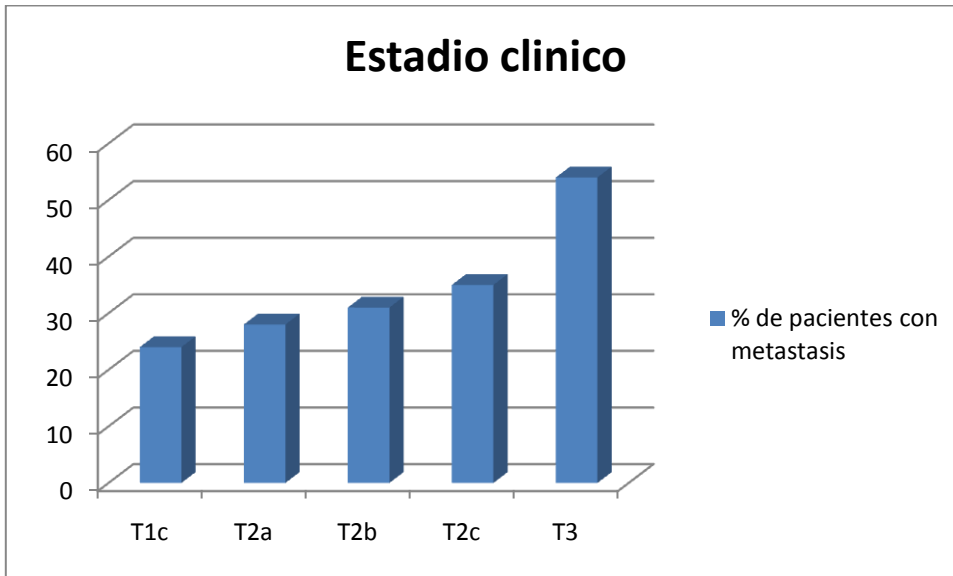


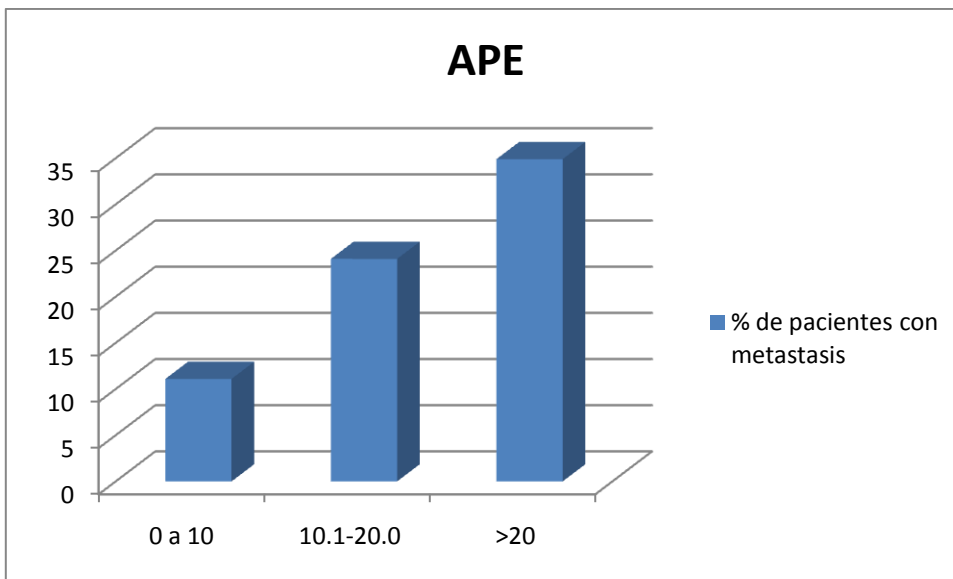
Tabla 2. Características de los pacientes.

VARIABLES	TODOS LOS PACIENTES	PACIENTES CON METASTASIS OSEAS	PACIENTES SIN METASTASIS OSEAS
Edad, N Promedio Rango	70.1 (52-92)	71.6 (55-90)	69.5 (52-92)
Tacto rectal, N (%) T1c T2a T2b T2c T3	50 (25.9) 46 (23.8) 47 (24.3) 39 (20.2) 11 (5.6)	12 (20) 13 (21.6) 15 (25) 14 (23.4) 6 (10)	38 (28.8) 33 (24.8) 32 (24) 25 (18.7) 5 (3.7)
APE ng/ml, N Promedio Rango	87.6 0.82-1530	185 2.6-1530	43.6 0.82-551
APE ng/ml, (%) 0-4.0 4.01-10 10.1-20.0 >20	4 (2) 14 (7.2) 29 (15) 146 (75.8)	1 (1.6) 1 (1.6) 7 (11.8) 51 (85)	3 (2.2) 13 (9.7) 22 (16.5) 95 (71.6)
Gleason, N (%) = 0 < 6 3+4 4+3 8-10	57 (29.5) 26 (13.4) 9 (4.6) 101 (52.3)	7 (11.8) 7 (11.8) 5 (8.1) 41 (68.3)	50 (37.5) 19 (14.2) 4 (3) 60 (45.3)
Número de pacientes	193	60	133

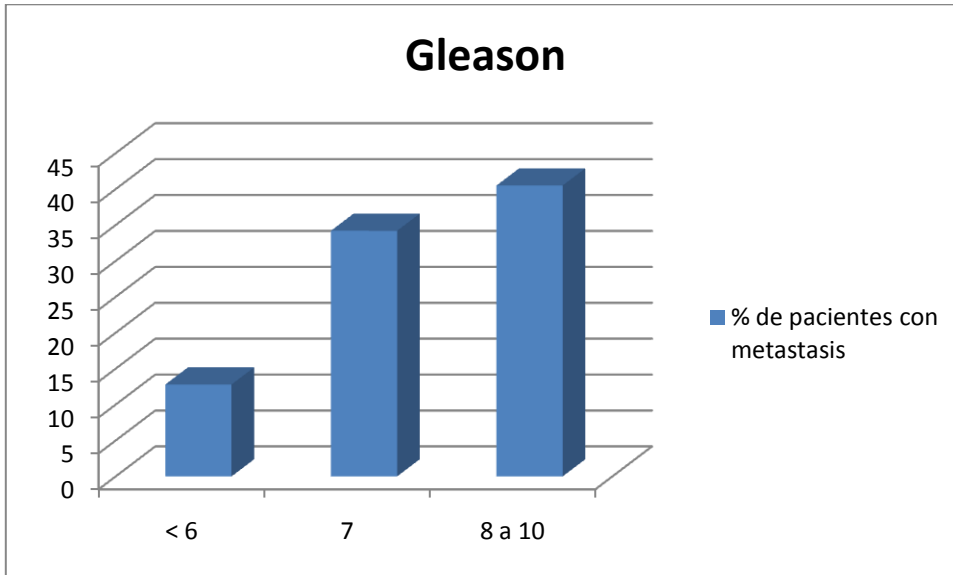
Grafica 3. Metástasis de acuerdo a estadio clínico.



Grafica 4. Metástasis de acuerdo a APE inicial.



Grafica 4. Metástasis de acuerdo al Gleason de las biopsias prostáticas.



Grafica 5. Diferencia entre el predominio del Gleason 7.

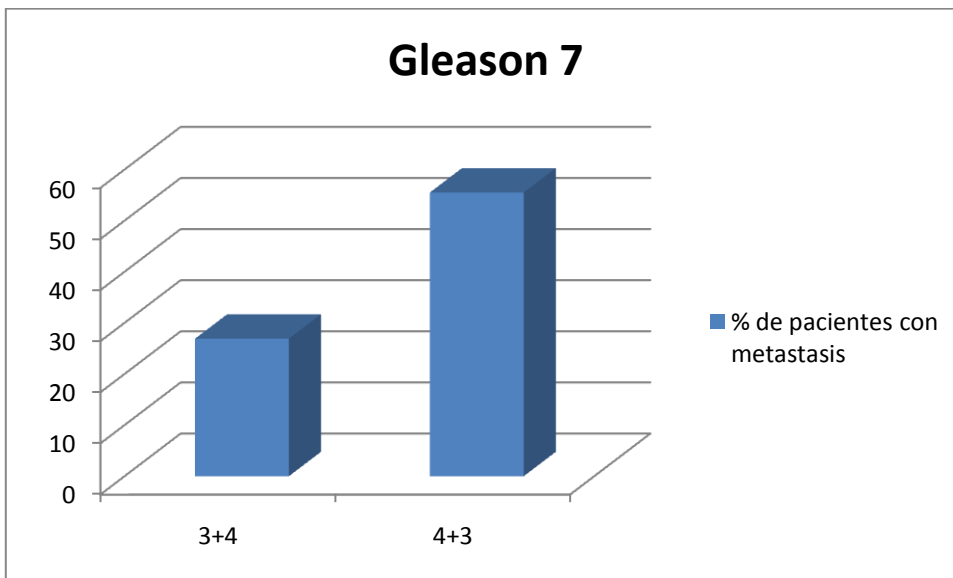


Tabla 2. Grupos de riesgo de acuerdo a NCCN 2010

No (%)	Total	Metástasis	Sin Metástasis
Muy bajo riesgo	0	0	0
Bajo riesgo	2 (1.0)	0(0)	2 (100)
Riesgo intermedio	19(9.8)	1(5.2)	18 (94.8)
Riesgo alto	163(84.6)	51(31.2)	112(68.8)
Riesgo muy alto	9(4.6)	8(88.8)	1(11.2)
No. Pacientes	193	60	133