

11229
1



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO LA RAZA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR**

**NIVELES DE ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO Y METÁSTASIS ÓSEAS
DIAGNOSTICADAS POR GRAMMARAFIA.**

**TESIS DE POSTGRADO
E S P E C I A L I Z A C I O N
E N M E D I C I N A N U C L E A R
P R E S E N T A :
DR. VÍCTOR HUGO BENÍTEZ COLÍN**



ASESOR: DR. EMIDIO GARCÍA NICACIO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA IMSS

MEXICO, D.F.

OCTUBRE, 2003.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1



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.

FIRMAS

DR. JESUS ARENAS OSUNA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

DR. CARLOS ENRIQUE LIRA CARREON

TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA NUCLEAR

DR. EMILIO GARCIA NICACIO

MEDICO NUCLEAR DE BASE DEL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

ASESOR DE TESIS

NUMERO DE INVESTIGACION ASIGNADO

030886

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

I-	HOJA DE PRESENTACIÓN	1
II-	FIRMAS	2
III-	INDICE	3
IV-	ANTECEDENTES	4
V-	JUSTIFICACIÓN	9
VI-	MATERIAL Y MÉTODOS	10
VII-	RESULTADOS	11
VIII-	GRAFICAS E IMÁGENES	12
IX	- DISCUSIÓN	15
X-	CONCLUSIONES	16
XI-	BIBLIOGRAFÍA	17

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.- Antecedentes.-

El cáncer de próstata constituye el segundo tumor mas frecuente en los hombres, y la tercera causa de muerte en los varones mayores de 55 años de edad; la prevalencia del cáncer de próstata se desconoce porque la mayoría de los varones tiene la forma incidental de la enfermedad. La incidencia de cáncer de próstata se ha incrementado en la población. Las cifras de 1986 revelaron 8.7% y del 9.4% con tendencia al incremento, lo cual podría reflejar el incremento de la capacidad de detectar el cáncer próstata a través de nuevas modalidades de diagnóstico, como la ecografía prostática y el nivel sérico del antígeno prostático específico además, de nuevas técnicas diagnósticas. La tasa de mortalidad en E.U.A. es de 14 muertes por cada 100 mil varones, siendo más frecuente en sujetos de raza negra. (1)

El carcinoma de próstata tanto avanzado como precoz, puede ser asintomático en el momento del diagnóstico y más del 80% de los pacientes presentan un estadio C o D cuando son diagnosticados.

- Estadios o etapas del cáncer de próstata.- (1, 2)

1.- Etapa I (A).- El cáncer de próstata en esta etapa no se siente y no causa ningún síntoma. El cáncer se encuentra solamente en la próstata y se detecta de forma casual.

2.- Etapa II (B).- Las células cancerosas se encuentran en la glándula prostática únicamente. El tumor puede detectarse por medio de una biopsia por aguja, o por simple tacto rectal.

3.- Etapa III (C).- Las células cancerosas se han diseminado fuera del recubrimiento (cápsula) de la próstata a los tejidos circundantes.

4.- Etapa IV (D). Diseminación (por metástasis) a los ganglios linfáticos (cerca o lejos de la próstata) o a los órganos y tejidos situados lejos de la próstata -los huesos, el hígado o los pulmones.

Recidiva.- El cáncer vuelve a aparecer después de haber sido tratado. Puede reaparecer en la próstata o en otra parte del cuerpo (1,3).

Clasificación T.N.M.- El cáncer de próstata también se puede clasificar usando T (tamaño del tumor), N (grado de diseminación a los ganglios linfáticos) y M (extensión de la diseminación a otras partes del cuerpo) (2).

Se ha relacionado al cáncer de próstata con otros factores como:

1.- Antecedentes familiares (padre, hermano, tío), exposición a cadmio en el lugar de trabajo (soldadura, baterías o electrotipos), los hombres casados parecen tener mayor riesgo que los hombres solteros, la dieta alta en grasas puede aumentar el riesgo así como quienes se han sometido a una vasectomía.(1,4)

El antígeno prostático específico (PSA), la fracción de antígeno prostático, la centello grafía ósea, la micro hematuria persistente e indolora puede ser la única pista que indique la presencia de un carcinoma de próstata, especialmente de un cáncer ductal de células transaccionales. El ultrasonido presta poca utilidad en etapas iniciales (1,2).

El PSA es una serina proteasa neutral de 34 KD de la familia de la calicreina producida por las células epiteliales de origen prostático, esta proteína esta presente en el citoplasma de las células epiteliales de origen prostático. Es secretada apicalmente por células iluminales que se encuentran dentro de los acinos prostáticos, la producción de parece estar regulada por el receptor androgenico e inhibido por el bloqueo del receptor androgenico en el modelo LNCap. Estructuralmente el PSA es una glicoproteína monomérica de 240 aminoácidos, el gen que codifica el PSA ha sido identificado en el cromosoma 19q13, donde esta estrechamente relacionado con el gen de otra proteasa, la calicreina-1 glandular humana (2,5).

En relación con diferentes aspectos clínicos importantes, el PSA exhibe mucha menos variabilidad como marcador tumoral que la FAP. Con la posible excepción de las glándulas peri uretrales, el PSA no es producido por tejidos extraprostáticos, por lo tanto, las modificaciones de los niveles séricos de este antígeno reflejan únicamente las alteraciones de la próstata. Después de efectuar la biopsia prostática con aguja fina los niveles de PSA no disminuyen necesariamente a niveles basales con una vida media de 2 a 3 días. Las alteraciones significativas de la arquitectura glandular normal, la inflamación local y la formación de fístulas podrían permitir una filtración de PSA hacia el suero durante semanas o meses, lo que producirá niveles falsamente elevados de PSA. (2, 6).

El papel que juega el PSA en la estadificación anatomopatológica se ha evaluado en diferentes estudios mostrando una correlación en los pacientes estudiados, sin embargo en términos individuales, PSA no sirve como predictor del estadio anatomopatológico (1, 7). Los niveles de PSA tienen una amplia distribución en cada estadio anatomopatológico. El grupo Johns Hopkins ha demostrado que existe una correlación inversa entre los niveles de PSA y el puntaje de Gleason cuando se controla el tamaño de los tumores, esto explica que los tumores de mayor tamaño y menos diferenciados secretaran menos PSA que los tumores de menor tamaño y mejor diferenciados (1). Al respecto expertos afirman que 50% de la población masculina en edades cercanas a los cincuenta años tienen, en la próstata células tumorales no detectadas, por su bajo número y malignidad; las expectativas despertadas por el APE en relación con el cáncer prostático son promisorias pero debe tener un seguimiento acorde con otros métodos de diagnóstico y control (8); La utilidad predictiva positiva de las concentraciones de APE es de 2% con cifras de menos de 4 ng/ml, de 7% con 4 a 10 ng/ml y de 28% con más de 10 ng/ml; las concentraciones de APE en cáncer de próstata se superponen de manera considerable (9).

Los niveles de fosfatasa ácida en el líquido prostático son de 50 a 100 veces más elevados que los hallados en el suero. Las fosfatasas ácidas consisten en por lo menos cinco enzimas diferentes, la más frecuente encontrada en la próstata (FAP); sin embargo esta isoenzima también se encuentra en el bazo, páncreas y granulocitos, la FAP sérica es un marcador mucho menos sensible y específico de carcinoma de próstata que el PSA (5, 9). El papel exacto que desempeña la FAP en el diagnóstico y la estadificación del carcinoma de próstata es difícil de deducir a partir de la comparación de los informes publicados, las determinaciones de fosfatasa ácida utilizando el sustrato timoltaleína proporcionan una información en cuanto a la estadificación que es valiosa para el urólogo, las elevaciones de este marcador plantean la sospecha de presencia de enfermedad extracapsular (1, 9).

La gammagrafía ósea con ⁹⁹Tc- metilén-difosfonatos es el método diagnóstico, indicado para el estudio de las lesiones tanto malignas (primarias o metastásicas) como benignas; Es la prueba de elección para la detección temprana de lesiones óseas metastásicas para clasificar a los pacientes en enfermedad avanzada, en la clasificación TNM, y respuesta a tratamiento por cáncer de próstata (10,11,12). El reconocimiento de los patrones más frecuentes de metástasis ayuda a establecer el diagnóstico de metástasis óseas, diferenciándolas de variantes normales o patologías benignas. El patrón clásico que tiene la mayor certeza diagnóstica en la presencia de múltiples zonas calientes en la columna, pelvis y costillas.(13,14) La gammagrafía provee información sobre la localización y extensión de la enfermedad, la localización de las metástasis se correlaciona con la progresión del cáncer prostático, lo cual ayuda a establecer el pronóstico;(10,15). Un patrón gammagrafíco avanzado de la enfermedad es la imagen de super scan que traduce la captación incrementada del radiofarmaco por casi todo el esqueleto con una pobre eliminación por vía renal y, que habitualmente se observa aun con otras lesiones menos avanzadas de la enfermedad.(2,16).

Estudios de gammagrafía ósea al momento de detectarse la enfermedad señalan que del 30-50% de los pacientes presentan metástasis óseas por esta patología oncológica; Los del estadio I sólo el 12%; en estadio II, 12%; en los estadios III y IV se incrementa hasta un 65% (10).

Los hallazgos gammagrafícos son muy precoces y aparecen antes de exista sintomatología clínica o signos radiológicos hasta 6 meses antes. En un paciente con radiografía ósea negativa pero dolor localizado debe indicarse la realización de una gammagrafía ósea, por su sensibilidad precoz en patología esquelética, en caso de destrucción ósea existe acumulo focal de radiotrazador por la reparación ósea causado por tumoración y en menor medida inflamación u o infección. (2,17). La gammagrafía ósea produce una visualización excelente de todas las estructuras del esqueleto y, sobretudo es de gran valor en aquellas áreas del mismo que son difíciles de estudiar con la radiografía convencional ósea tales como costillas, esternón y escapulas (14). La frecuencia de aparición de metástasis óseas es muy elevada en los carcinomas de próstata (50-75%). La localización de metástasis ósea por cáncer de próstata más frecuente son columna lumbo-sacra, columna dorsal y torácica, pelvis y articulación sacro-iliaca. (5,10,18)

En general, las metástasis óseas de carcinomas aparecen con mas frecuencia en columna vertebral y parrilla costal, y menos en pelvis o cráneo.(2, 5).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Justificación:

El cáncer de próstata es una entidad frecuente en nuestro medio y su diagnóstico muchas veces se realiza en etapas avanzadas; en las revisiones realizadas hasta el momento , en México no se han reportado la diferencia entre los niveles de APE y el número de metástasis óseas por lo que consideramos que sería importante llevar a cabo este estudio, con la finalidad de establecer si existe correlación entre las mismas para un tratamiento más oportuno.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA DIRECCIÓN

.-Diseño:

retrospectivo, descriptivo, transversal, observacional

.- Material y Métodos:

Con el objeto de determinar si existen diferencias entre los niveles de APE y la presencia de metástasis óseas según el tipo de terapéutica utilizada , Se analizarán 43 expedientes clínicos que cumplieran con el dx de cáncer prostático, de julio del 2002 al 30 de agosto del 2003. se analizaron los expedientes que cumplieran: 1) el estadio histopatológico, 2) gammagrafía ósea y 3) determinación de APE. Se separaron en dos grupos según la terapéutica utilizada (prostatectomía + radioterapia y prostatectomía + radioterapia + deprivación androgénica), se obtendrá el APE y se contará el número de metástasis óseas.

.- Análisis estadístico:

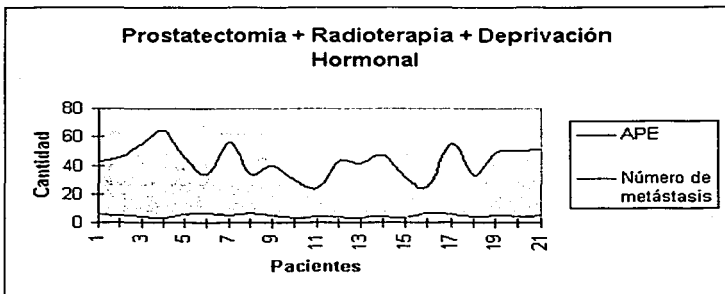
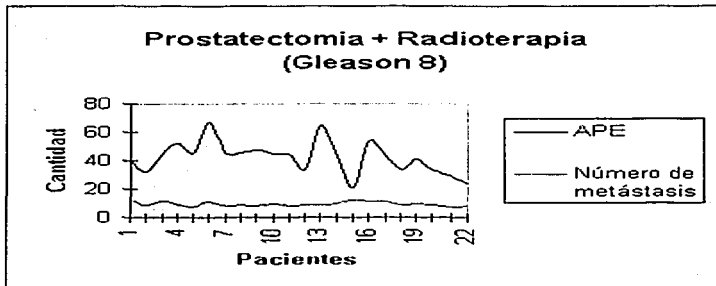
Se utilizó estadística no paramétrica (Asymptotic significance) obteniendo una p de 0.850 entre los APE de cada grupo y una p significativa de 0.000 para la diferencia entre el número de metástasis en cada grupo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

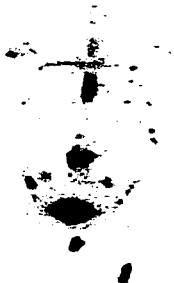
7.- Resultados:

Prostatectomía radical + radioterapia		Prostatectomía radical + radioterapia + deprivación androgénica		
APE	Número de metástasis	APE	Número de metástasis	
40	12	43	6	
32	9	45	5	
46	11	55	4	
52	9	64	3	
46	7	45	6	
67	11	34	7	
45	8	56	5	
46	9	34	7	
47	8	40	5	
45	10	30	3	
44	8	24	4	
34	9	43	4	
65	9	41	3	
43	10	47	4	
21	12	31	3	
54	11	25	7	
43	11	55	6	
34	9	33	4	
41	10	49	5	
34	9	50	4	
29	7	51	5	
23	8			
Media	42.31+-11.46	9.40+-1.46	42.61+-10.81	4.76+-1.33
Mediana	43.50	9	43	5
Minimo	21	7	24	3
Maximo	67	9	64	7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN



PACIENTE CON PROSTATECTOMIA. UN AÑO DESPUÉS SE EVIDENCIA LESIONES EN COLUMNA LUMBAR, COSTILAS HUMERO DERECHO Y FÉMUR IZQUIERDO.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



MISMO PACIENTE QUE SE INICIA CON TRATAMIENTO ANTIHORMONAL, TRAS UNA MEJORÍA INICIAL, AUMENTARON LOS NIVELES DE PSA A 94NG-ML LA GAMMAGRAFIA MUESTRA REGRESION DE ALGUNAS LESIONES (FÉMUR, COSTILLAS Y HUMERO Y PROGRESIÓN DE OTRAS (L-1, ARTICULACIÓN SACROILIACA IZQUIERDA)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Discusión:

En la estaficación del cáncer de próstata es importante la diferenciación entre los procesos limitados a la próstata y los que se extienden por fuera de la misma,. El tratamiento puede variar según la extensión tumoral. El pronostico también depende del estadio de la enfermedad. . los pacientes con carcinoma de próstata limitado a la glándula poseen una supervivencia a los 5 años del 94% a los 5 años, mientras que la diseminación extracapsular supone una tasa de supervivencia a los 5 años del menor 70%.

El comportamiento del cáncer de próstata tiene grandes variaciones, desde un tumor primario de crecimiento pausado e indolente aun tumor metastasico agresivo refractario a la terapia hormonal por lo que dificulta la valoración de los resultados.

Aunque los niveles de PSA se asocian con la respuesta a diversos tipos de tratamiento, esta prueba no es especifica, por lo que no es un indicador del estadio patológico. Es cierto que los niveles de PSA se elevan a medida que el estadio de la enfermedad avanza. Aquellos pacientes tratados con deprivacion androgenica normalmente tienen una disminución de los niveles de PSA, sin embargo, en estadios avanzados como en este caso suelen permanecer por algunos meses altos y después ir disminuyendo paulatinamente, sin indicar que la enfermedad haya remitido, ya que aunque la enfermedad ósea sé auto limita con el tratamiento, la extensión a tejidos blandos sigue avanzando,.Por otro lado existen pacientes hormonorresistentes con enfermedad en estadios avanzados, cuyo cáncer no se afectan con este tratamiento y que cuando se tratan mediante radioterapia pueden tener niveles de PSA falsamente bajos.(1, 2)

En estadios terminales aparecen nuevas metástasis óseas aunque el APE este bajo, esto se debe a que las células neoplásicas ya son tan indiferenciadas que producen otras sustancias químicas que no son detectadas actualmente con nuestros métodos.

9.- Conclusión:

No se encontraron diferencias en el APE en los pacientes con Gleason 8, independientemente del tratamiento administrado, pero se encontraron diferencias en el número de metástasis óseas en la gammagrafía ósea, siendo menor para el grupo con tratamiento de prostatectomía radical + radioterapia + deprivación hormonal, esto demuestra que el número de metástasis óseas está en relación al tratamiento suministrado y no a los niveles de APE.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

15.-Bibliografía:

- 1-Herbert Lopor, MD , Russell K. Lawson, MD Enfermedades de la próstata edit. Panamericana 1994; 314-365
- 2-Matthew D. Rifkin, M.D (Prof. Of. Radiology and Surgery Chairman, Department of Radiology Albany Medical Collage, New York /Ecografía de la Próstata (Diagnostico por imagen y tratamiento de las enfermedades de la próstata. 2da edición – 1995:64-68, 291-314.
- 3-J.L. Piqueras , J.P. Labanda Tejedor, I. Secas Ariz, J. L. Martínez-Aedo Sáenz DE Ormijana. Sánchez Mayorga. Universidad Gómez Madrid. - Medicina Nuclear Clínica, Edit. Marbán Madrid 1995-:329-331.
- 4-Brawr, M.,K. : The diagnosis of prostatic carcinoma . Cancer 1993; 899-905
- 5-García Fernández R , Altamirano Bustamante Perla, Luz Kelly Anzola-Medicina Nuclear en la Clínica Oncológica, Mc Graw Hill interamerica. 1999: 302-304
- 6-Oesterling, JE. Martin , S.K. , Bergstralh, E.J. And Lowe , F.C. ,The use of prostate specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer , JAMA 1993; 269:57-60.
- 7-Jerome Rigaud, Rabi Tiguert, Loic Le Normad. Prognostic Value Of Bone Scan In Patients With Metastatic Prostate Cancer Treated Initially With Androgen Deprivation Therapy. The Journal of Urology, 2002; 1423-1426.
- 8-Medical MAG (The New England Journal Of. Medicine), Antigeno Prostático específico?, Marcador de Predicción del cáncer Prostático? Vol.1 num6 edición México Abril 1991: 34-35
- 9-Earl D. Kemp, MD. Medicina de Posgrado. Cáncer de Próstata. Mc Graw-Hill, edit. Detección de padecimientos. Vol. 2: 2:Feb. 1993: 26-36
- 10-Berrocal, JO; González P. Masardo T; et al. Medicina Nuclear Clínica,. Eurobook S.L. Madrid España 1995: 541- 555.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 11-Felipe Gordón B., Dra. Imelda Barrios V.: Manual de procedimientos del servicio de Medicina Nuclear . IMSS Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda G. 1998 :72-73
- 12-F.M. Doménech- Tome, J. Setoain Quinquer. Imágenes en medicina Nuclear Diagnostico Morfológico y Funcional. Edit. IDEPSA: 1985.:123-132
- 13-Mckillop JH, Fogelman I. Radionuclide bone scanning in Benign. and malignant bone diseases. London , Melbourne, New York. Churchill Livingston 1991, 1-4.
- 14-M. Dunitz, I. Fogelman , Michael N Maisey, Susan e. m. Clarke: Clin. Nucl. Medi. 2da edit. Singapore.1994. Pág.277-283.
- 15-Lawrence E. Holder MD, Ignac Fogelman MD FRCP B David Collier MD. -An Atlas of Planar and SPECT Bone Scans, Second Edition. 2000 :.255-288
- 16-Andrew Taylor MD, David M Schuster,: Clinicians B. Guide To Nuclear Medicine :edit library of congress cataloging in publication data, Accesofarma, S.A de C.V :. 2000 : 209-214
- 17-Fred A. Mettler, Jr, M.D. M.P.H., Milton j. Guiberteau, M.D. -Nuclear Medicine Imaging third edition. Saunders Company 1995 . 213-219
- 18-Donal Bernier, L. David Well , Nuclear Medicine Technology and Techniques.: Mosby Company :1981. 394-396.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN