



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

**“CONCORDANCIA DIAGNOSTICA DE METÁSTASIS ÓSEAS EN PACIENTES CON
CÁNCER DE PRÓSTATA USANDO GAMMAGRAFÍA DE MEDULA ÓSEA VS
GAMMAGRAFÍA CON DIFOSFONATOS”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA NUCLEAR E IMAGINOLOGIA MOLECULAR

PRESENTA:

DR. EDUARDO GONZÁLEZ ROBLES

ASESOR:

DRA. DAFNE ODEMARIS MORENO PEÑA

Dr. Juan Carlos Jiménez Ballesteros

MÉXICO D.F.

2016



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza” Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Juan Carlos Jiménez Ballesteros

Profesor Titular del curso de especialización en Medicina Nuclear e Imaginología Molecular Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza” Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Eduardo González Robles

Alumno Departamento de Medicina Nuclear Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza” Instituto Mexicano del Seguro Social

No. Protocolo.

R - 2015 - 3501 – 121

ÍNDICE

RESUMEN	4
SUMMARY	5
ANTECEDENTES	6
MATERIALY MÉTODOS	11
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	30
ANEXOS	32

RESUMEN

“Concordancia diagnóstica de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata usando gammagrafía de medula ósea vs gammagrafía con difosfonatos”

Moreno-Peña D. Beltrán-Suarez E. González-Robles E.

Introducción: En México se ha reportado una prevalencia para el adenocarcinoma de próstata del 30% en los varones mayores de cincuenta años. Demostrándose que 23% de los hombres con adenocarcinoma de próstata desarrolló metástasis después de 10 años de seguimiento.

Objetivo general: Estimar el nivel de concordancia diagnóstica de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata usando gammagrafía de medula ósea vs gammagrafía con difosfonatos.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio, transversal, prospectivo y analítico, incluyendo a 93 pacientes que contaban con el diagnóstico de cáncer de próstata, por medio de una gammagrafía de medula ósea en comparación con una gammagrafía con difosfonatos se estableció el nivel de concordancia en el diagnóstico de metástasis ósea. Se utilizó índice Kappa para la concordancia, y se hizo una T de Student para determinar dependencia entre variables.

Resultados: Un total de 93 pacientes con cáncer de próstata se integraron al estudio de investigación. De acuerdo al tipo de Gammagrafía, la realizada con Difosfonatos ha identificado al 48.39% de los pacientes con metástasis, mientras que la Gammagrafía de Médula Ósea identificó al 45.16%.

Conclusiones: El índice kappa estimado mostró un valor del 94% de concordancia, lo que deja como conclusión de que ambos estudios gammagráficos son una excelente elección en el diagnóstico de metástasis en el cáncer de próstata.

Palabras clave: Cáncer prostático, Gammagrafía, Índice Kappa.

“Concordance diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer using bone marrow scintigraphy vs diphosphonates scintigraphy”

Moreno-Peña D. Beltrán-Suarez E. González-Robles E.

Introduction: In Mexico has reported prevalence for prostate adenocarcinoma 30% in men over fifty. It has been shown that 23% of men with prostate metastases developed after 10 years of follow-up, compared to 6% of patients receiving radiotherapy.

Objective: To estimate the level of agreement diagnosed with bone metastases in patients with prostate cancer using bone marrow scintigraphy vs diphosphonates scintigraphy.

Materials and Methods: A cross-sectional study, prospective, analytical, was conducted in the CMN "La Raza", 01-Oct-2015 to 31-Dicembre-2015, including 93 patients who had the diagnosis of prostate cancer who had been treated with radiotherapy, through bone marrow scintigraphy compared with scintigraphy diphosphonates, the level of agreement was established in the diagnosis of bone metastases were included epidemiological variables such as age, comorbidities, serum PSA. Kappa index was used for matching, and became a Student t test to determine dependence between variables, with p 0.05 for statistical significance.

Results: A total of 93 patients with prostate cancer were integrated into the research study. Depending on the type of scan, performed with the Diphosphonates it has identified 48.39% of patients with metastases, while the bone marrow scintigraphy identifies the 45.16% of patients with metastases.

Conclusions: The estimated kappa index showed a value of 94% agreement, leaving the conclusion that both scintigraphy studies are an excellent choice in the diagnosis of metastases in prostate cancer.

Keywords: *prostate cancer, scan, index Kappa.*

ANTECEDENTES

Es el cáncer más común en hombres; y la segunda causa de mortalidad por cáncer en Estados Unidos y en Europa, es el cáncer de próstata ⁽¹⁾. Se ha sugerido por estudios de autopsia que aproximadamente el 30 ± 50% de los hombres en todo el mundo albergan de manera latente adenocarcinoma de próstata a los 50 años de edad y que más del 80% de los hombres tienen adenocarcinoma de próstata en la octava década de la vida, más de 340.000 casos se diagnostican anualmente ⁽²⁾.

Hace muchos años que superó al cáncer de mama en el número de nuevos casos diagnosticados por año. Hoy en día, más de 50% de casos de adenocarcinoma de próstata son diagnosticados en comparación con el cáncer de mama anualmente; sin embargo, el riesgo de muerte por cáncer de próstata es sólo el 3.4% ⁽³⁾.

El promedio de vida del mexicano en el año 2008 fue de 75 años, con lo que aumenta la incidencia y la mortalidad por adenocarcinoma de próstata ⁽⁴⁾. En México el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas reporta una prevalencia para el adenocarcinoma de próstata del 30% en los varones mayores de cincuenta años ⁽⁵⁾. Entre 65 y 75% de estos pacientes desarrolla metástasis óseas, con una sobrevida media de 40 meses, pero padeciendo complicaciones esqueléticas, con una importante disminución de la calidad de vida y un dolor significativo. Virtualmente, todos los sujetos que fallecen por adenocarcinoma de próstata presentan evidencia de enfermedad ósea metastásica ⁽⁶⁾.

El cáncer de próstata se ha diagnosticado utilizando el Antígeno Prostático Específico como marcador bioquímico de esta enfermedad, aunque algunos pacientes pueden permanecer clínicamente indolentes, sin causar síntomas; este fenómeno ha dado lugar al sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento en el adenocarcinoma de próstata insignificante y no en todos los casos implica la presencia de una neoplasia maligna; tomándose las acciones diagnósticas y terapéuticas de manera personalizada y en base a la evaluación clínica, analítica y por los resultados de imagen en sus modalidades morfológicas y funcionales; no sólo en base al marcador bioquímico ⁽⁷⁾.

Muchos de los casos de adenocarcinoma de próstata son identificables en algunos hombres jóvenes; debido a su ritmo de creciente con la edad; lo que sugiere que este tipo de cáncer

es generalmente una enfermedad de desarrollo lento con una fase pre-clínica de larga evolución; el desarrollo de los síntomas y el diagnóstico clínico se producen sobre todo en los hombres de edad avanzada, no siendo la regla en todos los casos; las causas de muerte en pacientes con adenocarcinoma de próstata suelen ser por otras comorbilidades, antes de que los síntomas de la enfermedad metastásica tengan una fase clínica manifiesta ⁽⁸⁾.

Un estudio multicéntrico analizó 29 artículos internacionales para determinar la prevalencia del adenocarcinoma de próstata encontrando por medio de estudios de regresión logística una media de edad de 65 años con un rango de 54 – 73 años para la prevalencia de esta enfermedad²⁴. La prevalencia del adenocarcinoma de próstata se incrementa cada década con una ($p < 0.001$) ⁽⁹⁾.

La NCCN (National Comprehensive Cancer Network) define en el abordaje del adenocarcinoma de próstata a los siguientes grupos de riesgo en base al estadio clínico TNM; antígeno prostático específico y la clasificación de Gleason ⁽¹⁰⁾:

- Muy Bajo Riesgo: Estadio TNM T1c, puntaje Gleason ≤ 6 , Antígeno Prostático Específico < 10 ng/ml. Menos de 3 muestras de biopsias de próstata positivas, $< 50\%$ de cáncer en cada densidad de muestra de Antígeno Prostático < 0.15 ng/ml/g.
- Bajo Riesgo: Estadio TNM T1 – T2a, puntaje de Gleason ≤ 6 , Antígeno Prostático Específico < 10 ng/ml.
- Riesgo Intermedio: Estadio TNM T2b – T2c o puntaje Gleason 7 o Antígeno Prostático Específico 10 – 20 ng/ml.
- Riesgo Alto: Estadio TNM T3a o puntaje de Gleason 8 – 10, Antígeno Prostático Específico > 20 ng/ml.
- Muy Alto Riesgo: T3b – T4 con un patrón Gleason primario 5 o > 4 muestras con puntaje de Gleason 8 – 10.
- Enfermedad Metastásica: Cualquier T, N1. Cualquier T, cualquier N, M1 ⁽¹¹⁾.

A pesar de que la mortalidad por el adenocarcinoma de próstata ha disminuido en la última década, la presencia de metástasis puede acortar substancialmente el tiempo de sobrevida y sigue representando un reto importante en el mantenimiento de la calidad de vida de los pacientes. Las células del adenocarcinoma de próstata generan metástasis preferentemente

a hueso y típicamente resultan ser lesiones osteoblásticas en las últimas etapas de la enfermedad, sin embargo, también se observan lesiones osteolíticas. El mecanismo por el cual el adenocarcinoma de próstata metastatiza a hueso aún no está dilucidado, pero las relaciones entre las células del adenocarcinoma de próstata y los elementos del tejido óseo aún tienen mucho que ofrecernos ⁽¹²⁾.

Un estudio reciente analizó autopsias de hombres con metástasis; con cáncer de próstata andrógeno-independiente, en el cual el tejido óseo estaba involucrado en el 83% de los casos. A pesar de la detección y el diagnóstico precoz, muchos pacientes recién diagnosticados ya presentan metástasis ósea ⁽¹³⁾.

Otro estudio ha demostrado que 23% de los hombres con adenocarcinoma de próstata desarrolló metástasis después de 10 años de seguimiento, en comparación con el 14% de los pacientes que se sometieron a prostatectomía radical y el 6% que se sometieron a prostatectomía radical y radioterapia. La mediana de tiempo para desarrollar metástasis óseas después de la prostatectomía y recurrencia por Antígeno Prostático Específico (que se define como el aumento de los niveles séricos de Antígeno Prostático Específico mayores de 2 ng/dl) fue de 8 años, para pacientes que recibieron terapia de ablación con andrógenos y recurrencia por Antígeno Prostático Específico fue de 30 meses ⁽¹⁴⁾.

Círculo vicioso de las metástasis óseas mediado por Osteoblastos y las células metastásicas del cáncer de próstata a menudo progresan en hueso; el sitio más común donde comienzan las metástasis son: la columna lumbar, fémur y pelvis ⁽³⁹⁾. En Medicina Nuclear el potencial subyacente de nuestras técnicas de imagen se relaciona con la biodistribución, captaciones fisiológicas y el comportamiento fisiopatológico específico de cada radiofármaco ⁽¹⁵⁾.

Los agentes Tecnecios marcados con Difosfonatos ^{99m}Tecnecio (^{99m}Tc), agentes de imagen ósea, fueron introducidos por Subramanian et al. En el 1970 y han demostrado ser de gran utilidad como herramientas de diagnóstico debido a su alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo en las imágenes óseas ⁽¹⁵⁾.

El tejido óseo se encuentra en constante recambio entre la formación de hueso (actividad osteoblástica) y el proceso de resorción (actividad osteoclástica). El fundamento fisiológico por el cual los radiofármacos Tecnecios se unen a la matriz ósea, en específico a los cristales de Hidroxiapatita, componente de la matriz ósea; proceso que se denomina

quimioabsorción y que es proporcional al flujo sanguíneo local y la actividad osteoblástica. La gammagrafía ósea no requiere más de un 5% de recambio óseo iónico, lo cual permite un adelanto en la detección de metástasis en un promedio de 4 a 6 meses a la Radiología (40 – 50% de recambio óseo iónica para detectar imágenes metastásicas) ⁽¹⁶⁾.

La gammagrafía ósea es altamente sensible (desde el 75–92% y posee una especificidad del 82% en la detección de metástasis óseas de componente osteoblástico). Las lesiones metastásicas observadas mediante el método gammagráfico son focalizadas, hipercaptantes, irregulares y debido a la diseminación a través de la médula ósea se localizan predominantemente en el esqueleto axial en estadios tempranos, mientras que en los estadios avanzados pueden presentarse en el esqueleto apendicular ⁽¹⁷⁾.

Ocasionalmente las lesiones metastásicas se observan como zonas hipocaptantes del radiotrazador, es decir, “zonas frías” lo anterior puede deberse a lesiones de alto grado (agresivas) indolentes que nos indican una deficiente reacción en el proceso de formación de nuevo hueso; como ejemplo del espectro de lesiones “frías” podemos encontrar los abscesos de Brodie, plasmocitoma, neuroblastoma, osteomielitis, infartos óseos, necrosis avascular y metástasis óseas ⁽¹⁷⁾.

Las imágenes planares de Medicina Nuclear siguen siendo hoy en día una herramienta diagnóstica imprescindible en la estadificación y pronóstico del paciente con adenocarcinoma de próstata debido a su bajo costo, la posibilidad de evaluación de cuerpo entero, su disponibilidad, alta sensibilidad y especificidad ⁽¹⁷⁾.

Las partículas de nanocoloide son producidas a partir de micro agregados de albúmina y sulfuro colidal de antimonio. El diámetro de las partículas del nanocoloide es generalmente menor a 80 nm comparados con los 100 a 1000 nm del sulfuro colidal, su mecanismo de fijación es mediante fagocitosis por parte del sistema reticuloendotelial. Se sabe que los nanocoloides tienen relativa selectividad hacia la médula ósea (15–20% de la dosis inyectada) y menos captación por parte del hígado y bazo que con partículas de mayor tamaño, lo que permite evaluar el sistema reticuloendotelial localizado en médula ósea. Sin embargo, presentan mayor captación por parte de riñones que las partículas de coloide de tamaño convencional ⁽¹⁸⁾.

H. Fuse y cols. Compararon el uso de la gammagrafía de medula ósea y la gammagrafía ósea con difosfonatos; fueron investigados 20 pacientes en los cuales se realizó gammagrafía ósea con ^{99m}Tc -HMDP (Hidroximetil difosfonatos) y dos semanas después se adquirieron las imágenes de gammagrafía de Médula ósea con ^{111}In . Los resultados obtenidos en este estudio demostraron concordancia en 13 pacientes para la presencia lesiones metastásicas tanto por gammagrafía ósea como por medio de la gammagrafía de médula ósea, presentándose esta última como una captación normal del radiotrazador en procesos benignos y degenerativos, demostrando que el estudio de médula ósea puede ser fiable en la detección de lesiones metastásicas del adenocarcinoma de próstata ⁽¹⁹⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Diseño del estudio**

Se realizó un estudio, transversal, prospectivo y analítico, en 93 pacientes derechohabientes del IMSS enviados por el servicio de Urología del CMN “La Raza”, en un periodo comprendido del 01 de Octubre del 2015 al 31 de Diciembre del 2015, se incluyeron pacientes que contarán con el diagnóstico de cáncer de próstata subtipo histopatológico de adenocarcinoma de próstata, estadificación dentro del sistema TNM (I, IIA, IIB, III y IV); que hayan terminado tratamiento (prostatectomía radical, quimioterapia y radioterapia) en un período de 6 – 8 semanas, por medio de una gammagrafía de medula ósea en comparación con una gammagrafía con difosfonatos se estableció el nivel de concordancia en el diagnóstico de metástasis ósea, también se incluyeron variables epidemiológicas como la edad, comorbilidades, niveles séricos de antígeno prostático, fosfatasa alcalina. Fueron excluidos pacientes con subtipos histopatológicos diferentes al adenocarcinoma de próstata; en tratamiento paliativo metastásico, comorbilidades oncológicas independientes al cáncer de próstata así como la presencia de otras patologías óseas (E.j. Osteodistrofia renal, mieloma múltiple, enfermedad de Paget, osteomalacia, hiperparatiroidismo, mielofibrosis) y aquellos estudios gammagráficos que no pudieron ser interpretados debido a una mala técnica de adquisición o a la biodistribución propia del paciente.

- **Análisis Estadístico**

Se utilizó índice Kappa para determinar la concordancia diagnóstica y se realizaron asociaciones de riesgo con un Odds Ratio con IC 95% para las variables asociadas (comorbilidades), se utilizó X^2 para determinar la dependencia entre variables cualitativas con una $p < 0.05$ para determinar la significancia estadística. Por último se determinó el valor de T de Student para determinar la dependencia entre los niveles de antígeno prostático específico y la presencia de metástasis ósea en el paciente con cáncer de próstata.

Se realizó la captura de datos en una hoja de Excel de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión descritos previamente. Se realizó análisis univariado aplicando las medidas de tendencia central (media y mediana), y medidas de dispersión (desviación estándar, rangos intercuartiles), según correspondiera para las variables paramétricas y no paramétricas, además de proporciones para las variables cualitativas. Las variables cualitativas fueron determinadas por medio de análisis bivariado, Ji cuadrada con una $p < 0.05$ para considerarla estadísticamente significativo.

Se calculó el Odds Ratio (OR) como medida de riesgo para las variables independientes/asociadas (comorbilidades), para determinar cuál era el riesgo correspondiente en cada caso, obteniendo un $OR > 1$ como factor de riesgo, en $OR < 1$ como factor protector y un OR de 1 como factor indeterminado, considerando un IC al 95%. El uso de la T de Student determinó la dependencia entre los niveles séricos de antígeno prostático y la presencia de metástasis ósea. Finalmente se realizó una tabla de contingencia de 2x2 entre la gammagrafía convencional y el diagnóstico establecido de metástasis ósea en comparación con la gammagrafía de médula ósea calculando el índice kappa para obtener el nivel de concordancia diagnóstica de metástasis óseas.

RESULTADOS

Un total de 93 pacientes fueron evaluados, por la naturaleza del estudio el 100% de la población pertenece al sexo masculino. La edad media de los pacientes fue de 64.79 años de edad, con un mínimo de 42 años y un máximo de 85 años (Tabla 1). Dentro de las comorbilidades se ha determinado que el 5.39% de los pacientes presentaron Litiasis Renal, un 45.16% eran pacientes diabéticos, y otro 55.91% son pacientes con Hipertensión Arterial (Tabla 2).

Tabla 1.

Distribución de la Edad de los Pacientes							
Edad	Obs	Media	Std Dev	Min	Mediana	Max	Moda
	93	64.79	9.42	42	66	85	66

Fuente: Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

Tabla 2.

Distribución de Comorbilidades		
Patología	Frecuencia	%
Litiasis Renal	5	5.39%
Diabetes Mellitus	42	45.16%
Hipertensión Arterial	52	55.91%

Fuente: Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

En la distribución del número de rastreos realizados, se ha observado que el 63.44% de los pacientes se les realizó solo un rastreo, a un 22.58% se les practicó dos rastreos, y solo un 13.98% de los pacientes se les practicaron 3 rastreos (Tabla 3). De acuerdo al tipo de gammagrafía, la realizada con difosfonatos ha identificado al 48.39% de los pacientes con metástasis, mientras que la gammagrafía de médula ósea identificó al 45.16% de los pacientes con metástasis (Tabla 4).

Tabla 3.

Distribución del No. de Rastros Realizados		
No. de Rastros	Frecuencia	%
1	59	63.44%
2	21	22.58%
3	13	13.98%
Total	93	100.00%

Fuente: Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

Tabla 4.

Distribución del Diagnóstico de Metástasis		
Tipo de Gammagrafía	Frecuencia	%
Difosfonatos	45	48.39%
Médula ósea	42	45.16%

Fuente: Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

Posteriormente se realizó una tabla de contingencia de 2x2, valorando la presencia de Metástasis, usando la gammagrafía de difosfonatos vs gammagrafía de médula ósea, se identificó que de los 93 pacientes evaluados, 42 de ellos fueron detectados con metástasis por ambas pruebas, mientras que otros 51 pacientes fueron descartados de metástasis por las dos pruebas; siendo la determinante de este estado la gammagrafía con difosfonatos debido a su aceptación como método de búsqueda de metástasis. La proporción concordante se estimó en un 0.97, mientras que la proporción no concordante (Aquella esperada por el azar) se estimó en un 0.5; al final se calculó el Índice Kappa, el cual obtuvo un valor de 0.94, estableciendo el nivel de concordancia diagnóstica entre la Gammagrafía con difosfonatos vs gammagrafía de médula ósea en un 94%; en valor cualitativo se considera como casi perfecta (Tabla 5).

Tabla 5.

Nivel de Concordancia en el Diagnóstico de Metástasis por medio de la Estimación de Índice Kappa			
Gammagrafía Difosfonatos	Gammagrafía Médula ósea		Total
	Mets	Sin Mets	
Mets	42	3	45
Sin Mets	0	48	48
Total	42	51	93
Proporción Concordante			0.97
Proporción No concordante			0.5
Índice Kappa			0.94
Nivel de Concordancia			94%

Fuente: Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

Una vez identificado la presencia de metástasis, también se procedió a determinar al área anatómica afectada; los cuerpos vertebrales L-1 a L-5 fueron el área mayormente afectada con un 41.94% de los pacientes evaluados, en segundo lugar se encuentran los cuerpos vertebrales T1- a T-12 con un 15.05%, el Sacro / Cresta Iliaca se mantuvieron en el tercer lugar con un 13.98% (Tabla 6). La intensidad de captación fue clasificada de igual forma, y se estimó que el 51.61% de los pacientes fueron normocaptantes, mientras que el otro 20.43% fue Hipocaptante a nivel de L1-L5, y en tercer lugar con un 19.3% solo se consideró Hipocaptante (Tabla 7).

Tabla 6.

Área anatómica afectada por Metástasis		
Cráneo / Esternón / Clavícula	5	5.37%
Arcos Costales	8	8.60%
Sacro / Cresta Iliaca	13	13.98%
Otras áreas anatómicas	14	15.05%
Cuerpos Vertebrales T1-T12	14	15.05%
Cuerpos Vertebrales L1-L5	39	41.94%

Fuente: Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

Tabla 7.

Intensidad de Captación		
Hipocaptante Cresta Iliaca	4	4.30%
Hipocaptante en Otras áreas	4	4.30%
Hipocaptante	18	19.30%
Hipocaptante L1-L5	19	20.43%
Normocaptante	48	51.61%

Fuente: Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

Dentro de la Clasificación TNM, la distribución del Grupo T fue uniforme, encontrando un 25% en cada categoría, en el grupo N, el que tuvo mayor predominio fue N1 con un 44.09% de los casos, y el Grupo M, la categoría M0 presento un 74.19% de los casos registrados (Tabla 8).

Tabla 8.

Distribución de la Clasificación TNM		
Grupo T	Frecuencia	%
T1	23	24.73%
T2	23	24.73%
T3	23	24.73%
T4	23	24.73%
Total	92	100.00%
Grupo N	Frecuencia	%
N0	27	30.11%
N1	41	44.09%
NX	24	25.81%
Total	94	100.00%
Grupo M	Frecuencia	%
M0	68	74.19%
M1	24	25.81%
Total	92	100.00%

Fuente: Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

Valorando los niveles de Fosfatasa Alcalina, se calculó que la media se mantuvo en 109.24 u/l, con un mínimo de 20 y un máximo de 430 u/l (Tabla 9). Los valores de Antígeno prostático específico obtuvo una media de 15.96 ng/dl, con un mínimo de 0.04 y un máximo de 150 ng/ml (Tabla 10); la escala de Gleason tuvo una media de 5.56, con un mínimo registrado de 3 y un máximo de 9 (Tabla 11).

Tabla 9.

Distribución de los Niveles Fosfatasa Alcalina							
Fost Alcalina u/l	Obs	Media	Std Dev	Min	Mediana	Max	Moda
	93	109.24	76.04	20	89	430	54

Fuente: Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

Tabla 10.

Distribución de los Niveles de Antígeno Prostático Especifico							
APE ng/ml	Obs	Media	Std Dev	Min	Mediana	Max	Moda
	75	15.96	40.71	0.04	0.81	150	0.04

Fuente: Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

Tabla 11.

Distribución de los Valores de Gleason							
Gleason	Obs	Media	Std Dev	Min	Mediana	Max	Moda
	93	5.65	1.56	3	6	9	6

Fuente: Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

Al finalizar el análisis estadístico se procedió a calcular el Test estadístico T de Student, con la finalidad de determinar la dependencia entre los niveles de Fosfatasa Alcalina y el Antígeno Prostático con la presencia de Metástasis de acuerdo al tipo de gammagrafía realizada.

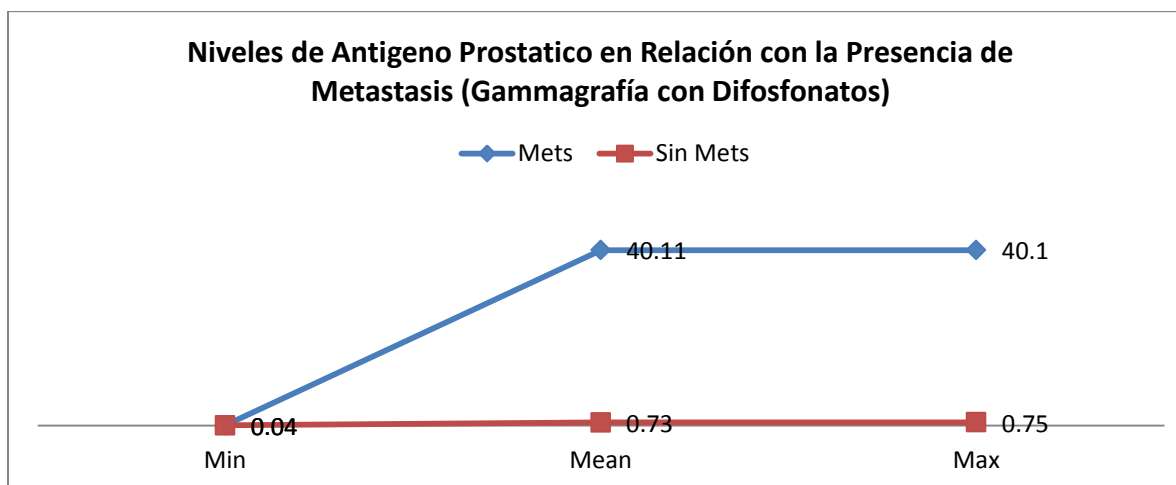
La Gammagrafía con Difosfonatos en relación a la presencia de metástasis obtuvo un valor T de 4.6, con una p 0.00001, la cual se considera como estadísticamente significativo, dejando en evidencia que los niveles de APE son dependientes de la presencia de metástasis (Tabla 12); en el grafico ilustrativo también se observa que aquellos pacientes que son diagnosticados con metástasis por medio de Gammagrafía con Difosfonatos tienen niveles más elevados de APE, en comparación con los que no presentan metástasis (Grafico 1).

Tabla 12.

Estimación del Valor de T de Student (Antígeno Prostático Específico vs Gammagrafía con Difosfonatos)						
Metástasis	Obs	Mean	Min	Median	Max	Moda
SI	29	40.11	0.04	9.15	40.1	150
NO	46	0.73	0.04	0.15	0.75	0.04
Estimación del Valor de T de Student						
Diferencia entre Grupos		Valor de T		P		
39.37		4.6		0.00001		

Fuente: Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

Grafico 1.



Fuente: Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

Al igual que el estudio anterior, la Gammagrafía de Médula Ósea, ha determinado que los niveles de APE, son dependientes de la presencia de Metástasis, obteniendo un valor T de 4.96, con una p 0.00001, dicho valor se considera como estadísticamente significativo, la

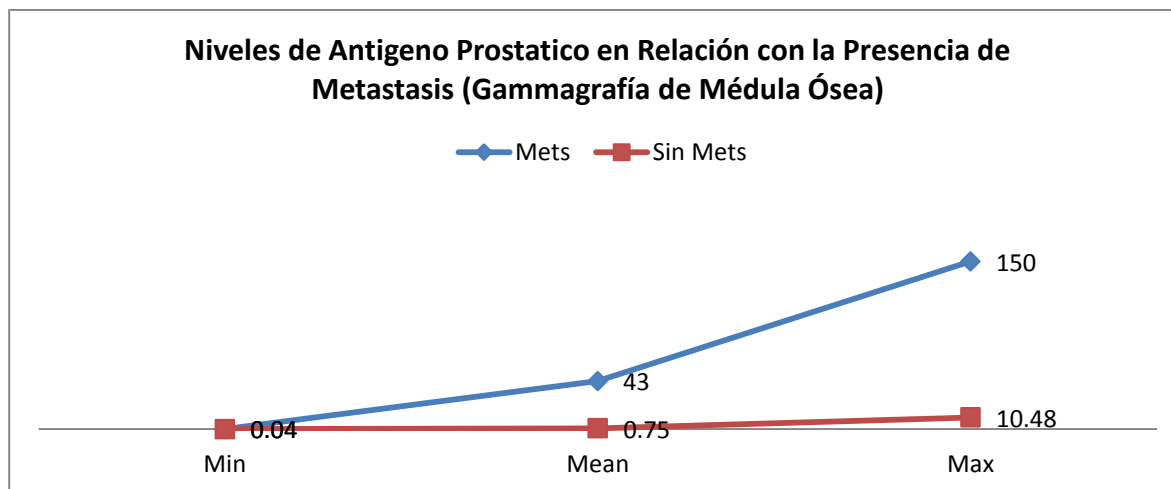
diferencia entre grupos se situó en 42.24 (Tabla 13); en el grafico ilustrativo se determinó que aquellos pacientes con presencia de metástasis presentan niveles más elevados de APE, en comparación con aquellos pacientes que no presentan metástasis (Grafico 2).

Tabla 13.

Estimación del Valor de T de Student (Antígeno Prostático Especifico vs Gammagrafía con Medula Ósea)						
Metástasis	Obs	Mean	Min	Median	Max	Moda
SI	27	43	0.04	13.9	150	150
NO	48	0.75	0.04	0.18	10.48	0.04
Estimación del Valor de T de Student						
Diferencia entre Grupos		Valor de T		P		
42.24		4.95		0.00001		

Fuente: Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

Grafico 2.



Fuente: Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

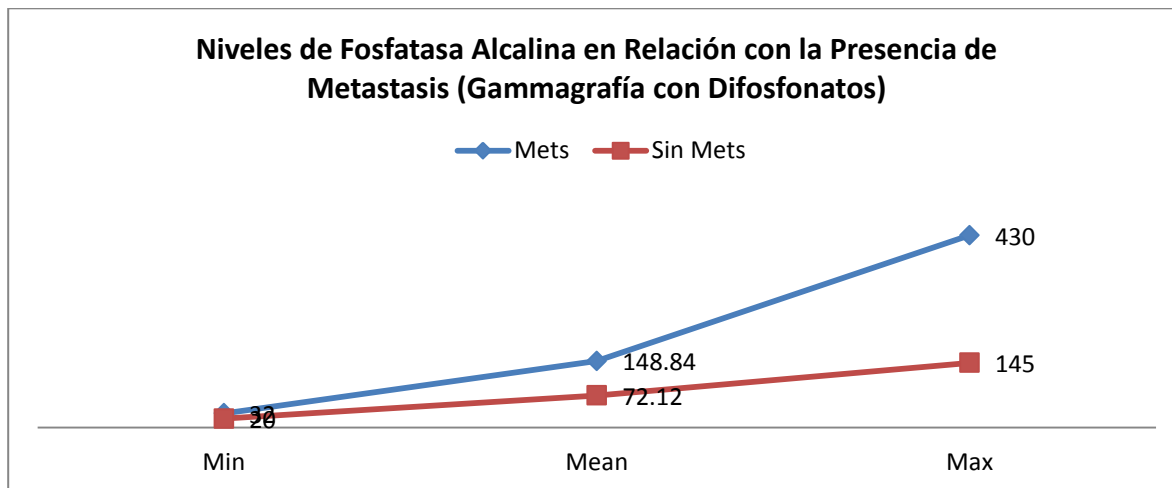
La dependencia entre los niveles de Fosfatasa Alcalina y la presencia de metástasis también fue evaluada, por medio de los niveles de FA y la Gammagrafía con Difosfonatos se obtuvo un valor de T de 5.61, con una p 0.00001, la cual se considera estadísticamente significativa, la diferencia entre grupos fue de 76.71 (Tabla 14); en el grafico ilustrativo se observa que aquellos pacientes con metástasis presentan un nivel elevado de Fosfatasa Alcalina en comparación con aquellos pacientes que no presentaron el hallazgo de metástasis (Grafico 3).

Tabla 14.

Estimación del Valor de T de Student (Fosfatasa Alcalina vs Gammagrafía con Difosfonatos)						
Metástasis	Obs	Mean	Min	Median	Max	Moda
SI	45	148.84	32	126	430	220
NO	48	72.12	20	71	145	54
Estimación del Valor de T de Student						
Diferencia entre Grupos		Valor de T		P		
76.72		5.61		0.00001		

Fuente: Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

Grafico 3.



Fuente: Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

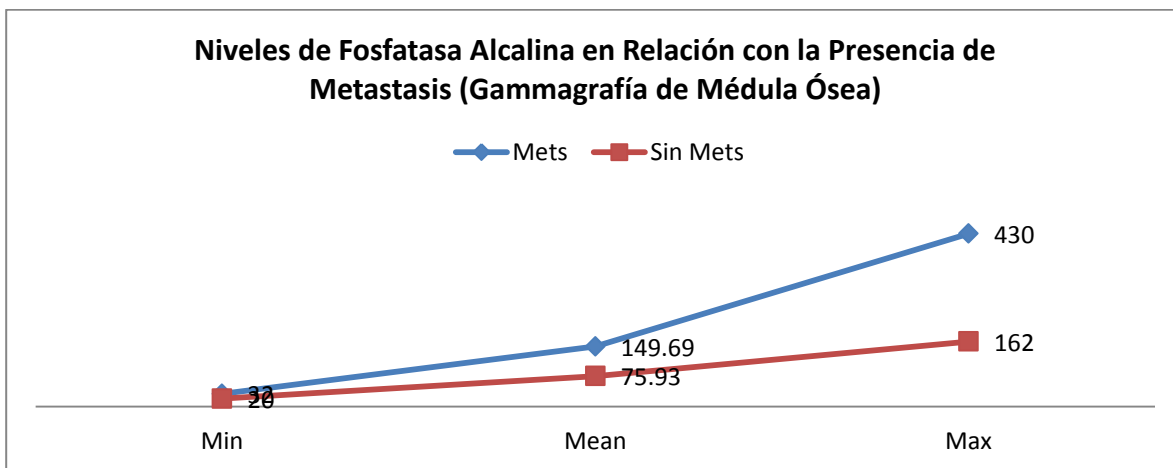
La valoración de los niveles Fosfatasa Alcalina y la presencia de Metástasis, comparada con la Gammagrafía por Médula Ósea, ha obtenido un valor de T de 5.29, con un valor de p de 0.00001, el cual se considera estadísticamente significativo, la diferencia entre grupos fue de 73.75, dejando en evidencia que la presencia de niveles elevados de Fosfatasa Alcalina son dependientes de la presencia de Metástasis (Tabla 15); finalmente el grafico ilustrativo también ha demostrado que los pacientes con metástasis presentan niveles elevados de Fosfatasa Alcalina en comparación con los que no presentan metástasis (Grafico 4).

Tabla 15.

Estimación del Valor de T de Student (Fosfatasa Alcalina vs Gammagrafía de Médula Ósea)						
Metástasis	Obs	Mean	Min	Median	Max	Moda
SI	42	149.69	32	123	430	220
NO	51	75.93	20	73	162	54
Estimación del Valor de T de Student						
Diferencia entre Grupos		Valor de T		P		
73.75		5.29		0.00001		

Fuente: Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

Grafico 4.



Fuente: Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

DISCUSIÓN

Se ha documentado que en México el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas reporta una prevalencia para el adenocarcinoma de próstata del 30% en los varones mayores de cincuenta años ⁽⁵⁾. Entre 65 y 75% de estos pacientes desarrolla metástasis óseas, con una sobrevida media de 40 meses, pero padeciendo complicaciones esqueléticas, con una importante disminución de la calidad de vida y un dolor significativo ⁽⁶⁾.

Al igual que lo ha referenciado la literatura médica internacional, en el estudio realizado en el Centro Médico Nacional La Raza del IMSS, la edad media de los pacientes diagnosticados con este padecimiento se situó en 64.79 años de edad. Sin embargo la relación entre el porcentaje de pacientes que desarrollan metástasis es mucho menor de lo referenciado, es decir un 45-48%.

El cáncer de próstata se ha diagnosticado utilizando el Antígeno Prostático Específico como marcador bioquímico de esta enfermedad, aunque algunos pacientes pueden permanecer clínicamente indolentes, sin causar síntomas; este fenómeno ha dado lugar al sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento en el adenocarcinoma de próstata insignificante y no en todos los casos implica la presencia de una neoplasia maligna ⁽⁷⁾.

A pesar de que la mortalidad por el adenocarcinoma de próstata ha disminuido en la última década, la presencia de metástasis puede acortar substancialmente el tiempo de sobrevida y sigue representando un reto importante en el mantenimiento de la calidad de vida de los pacientes. Las células del adenocarcinoma de próstata generan metástasis preferentemente a hueso y típicamente resultan ser lesiones osteoblásticas en las últimas etapas de la enfermedad, sin embargo, también se observan lesiones osteolíticas. ⁽¹²⁾

En el presente estudio se ha establecido que la relación entre el APE tiene una dependencia directa con la presencia de metástasis; este hecho ha dejado claramente en evidencia que aquellos pacientes que presentan metástasis por cáncer de próstata, ineludiblemente presentaran niveles séricos de APE más elevados en comparación con aquellos pacientes que no presentan metástasis.

Las células del adenocarcinoma de próstata generan metástasis preferentemente a hueso y típicamente resultan ser lesiones osteoblásticas en las últimas etapas de la enfermedad, sin embargo, también se observan lesiones osteolíticas. El mecanismo por el cual el adenocarcinoma de próstata metastatiza a hueso aún no está dilucidado, pero las relaciones entre las células del adenocarcinoma de próstata y los elementos del tejido óseo aún tienen mucho que ofrecernos ⁽¹²⁾.

De la misma forma que lo menciona la literatura, en la evaluación realizada en el CMN La Raza, se ha determinado que las metástasis a hueso es la principal área afectada, sobre todo a nivel de cuerpos vertebrales, tanto los cuerpos vertebrales lumbares como torácicos, suman casi el 56% de los casos de metástasis.

El círculo vicioso de las metástasis óseas mediado por osteoblastos y las células metastásicas del cáncer de próstata a menudo tiende a la progresión a hueso; el sitio más común donde comienzan las metástasis son: pelvis, fémures y columna lumbar ⁽¹¹⁾.

La gammagrafía ósea es altamente sensible (desde el 75–92% y posee una especificidad del 82% en la detección de metástasis óseas de componente osteoblástico). Las lesiones metastásicas observadas mediante el método gammagráfico son focalizadas, hipercaptantes, irregulares y debido a la diseminación a través de la médula ósea se localizan predominantemente en el esqueleto axial en estadios tempranos, mientras que en los estadios avanzados pueden presentarse en el esqueleto apendicular ⁽¹⁷⁾.

Paradójicamente el proyecto realizado en el CMN La Raza demostró que el 51% de los pacientes fueron normocaptantes, mientras que el otro 49% de los pacientes se manifestaron como hipercaptantes.

También se utilizó la gammagrafía de médula ósea y la gammagrafía ósea con difosfonatos en 20 pacientes, en los cuales se realizó gammagrafía ósea con ^{99m}Tc-HMDP (Hidroximetil difosfonatos) y dos semanas después se adquirieron las imágenes de gammagrafía de Médula ósea con ¹¹¹In. Los resultados obtenidos en este estudio demostraron concordancia en 13 pacientes para la presencia lesiones metastásicas tanto por gammagrafía ósea como por medio de la gammagrafía de médula ósea ⁽¹⁹⁾.

En el presente estudio el nivel de concordancia entre los 93 pacientes se ha calculado en un 94%, lo cual indica, que tanto la gammagrafía con difosfonatos y la gammagrafía de médula ósea son fiables en la detección de lesiones metástasis del adenocarcinoma de próstata ⁽¹⁹⁾.

CONCLUSIONES

El presente estudio fue diseñado basado en la premisa de que el nivel de concordancia diagnóstica de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata usando gammagrafía con difosfonatos vs gammagrafía de médula ósea sería \leq al 60%. Basado en el análisis estadístico correspondiente, se ha llegado a la siguiente conclusión.

Se rechaza la Hipótesis de Trabajo, y se acepta la Hipótesis Nula, la cual nos indica que el nivel de concordancia diagnóstica entre estas dos pruebas es \geq al 61%. El índice kappa estimado mostro un valor del 94% de concordancia, lo que deja como conclusión de que ambos estudios gammagráficos son una excelente elección en el diagnóstico de metástasis en el cáncer de próstata.

Dentro de las conclusiones secundarias se ha demostrado que los niveles de antígeno prostático específico se encuentran elevados en aquellos pacientes que presentan metástasis; de la misma forma se llega a la conclusión de que los niveles de Fosfatasa Alcalina se presentan mayormente elevados en aquellos pacientes con metástasis, en comparación con aquellos pacientes que no presentan metástasis. Los valores obtenidos en el estadístico T de Student, han determinado que estos resultados son confiables, ya que se han obtenido valores significativos en el Test probabilístico. Por lo tanto se concluye que estas dos variables son dependientes entre sí.

Basado en uno de los criterios de causalidad de Brabford Hill, el cual nos habla sobre la **Fuerza de Asociación**: El cual nos menciona lo siguiente; la fuerza de la asociación se mide por la magnitud de la razón entre las variables, si los niveles de la variable en exposición a una causa es muy superior a los niveles entre los que no presentan la enfermedad, significa que existe una mayor fuerza de asociación entre estas dos variables. Los niveles de APE y FA son directamente asociados a la presencia de metástasis.

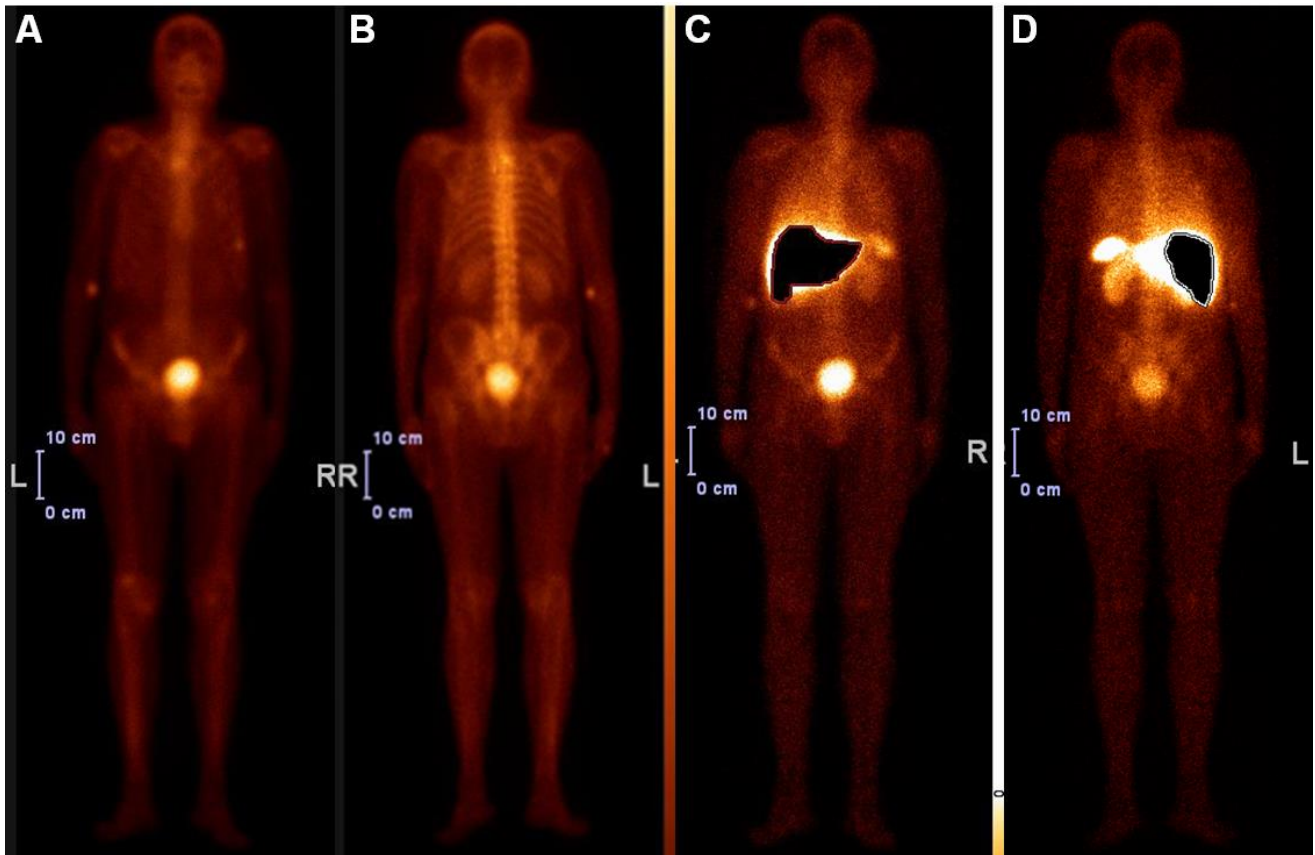


Imagen 1. Paciente de 51 años de edad en estadio T1NxM0 con antígeno prostático de 1.04 ng/dl y fosfatasa alcalina de 86 u/L sin evidencia de actividad ósea metastásica. **A y B** Imágenes de rastreo corporal en anterior y posterior que muestran biodistribución habitual del ^{99m}Tc – MDP (Difosfonatos) por tejido óseo. **C y D** Imágenes de rastreo corporal con nanocoloide de ^{99m}Tc – Renio con sustracción hepática que muestran biodistribución habitual del radiotrazador por sistema reticuloendotelial de glándula hepática, bazo y médula ósea.

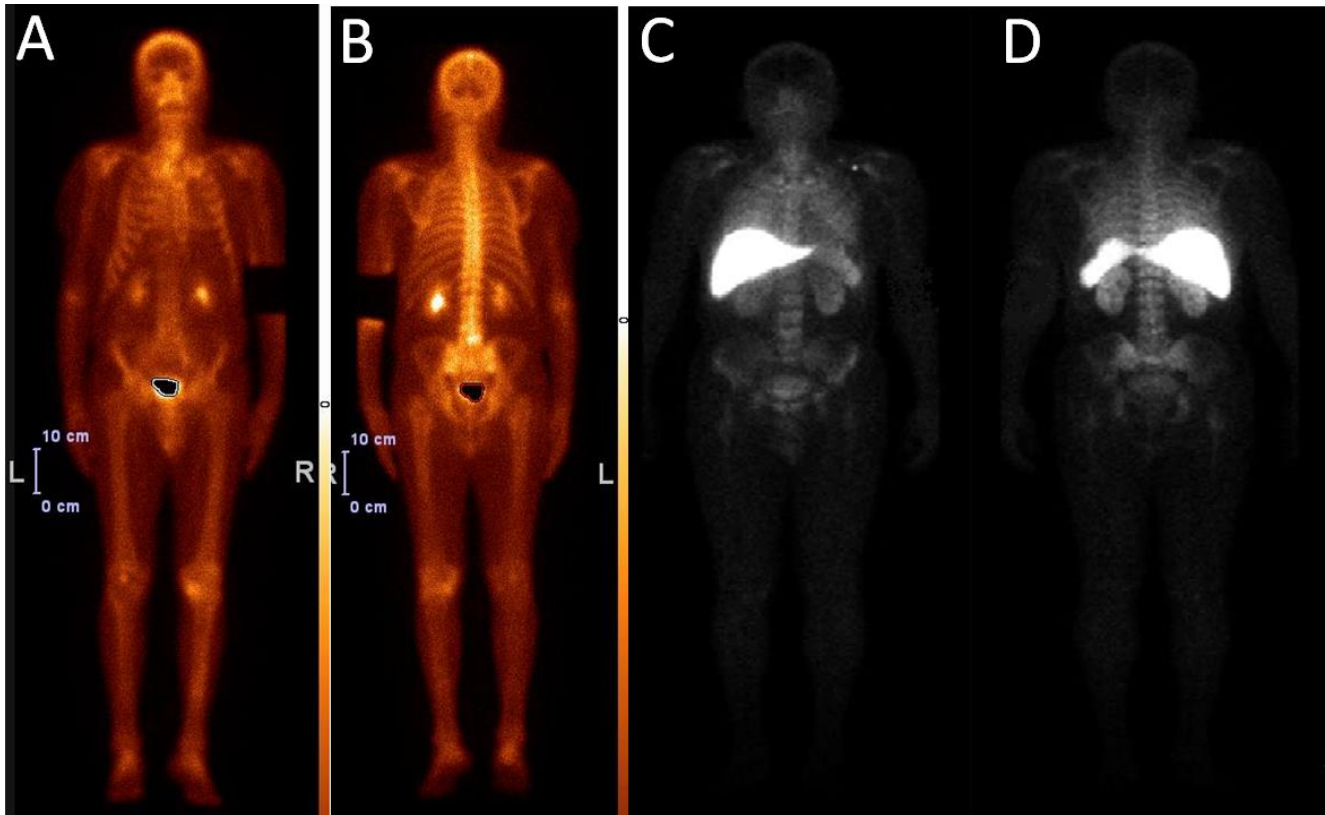


Imagen 2. Paciente de 63 años de edad en estadio T2N0M0 con antígeno prostático de 25 ng/dl y fosfatasa alcalina de 142 u/L con enfermedad ósea metastásica en cuerpo vertebral de L5. **A y B** Imágenes de rastreo corporal en anterior y posterior que muestran incremento de la concentración de ^{99m}Tc – MDP (Difosfonatos) en cuerpo vertebral de L5. **C y D** Imágenes de rastreo corporal con nanocoloide de ^{99m}Tc – Renio en que muestran disminución de la captación del radiotrazador por el sistema reticuloendotelial en el cuerpo vertebral de L5.

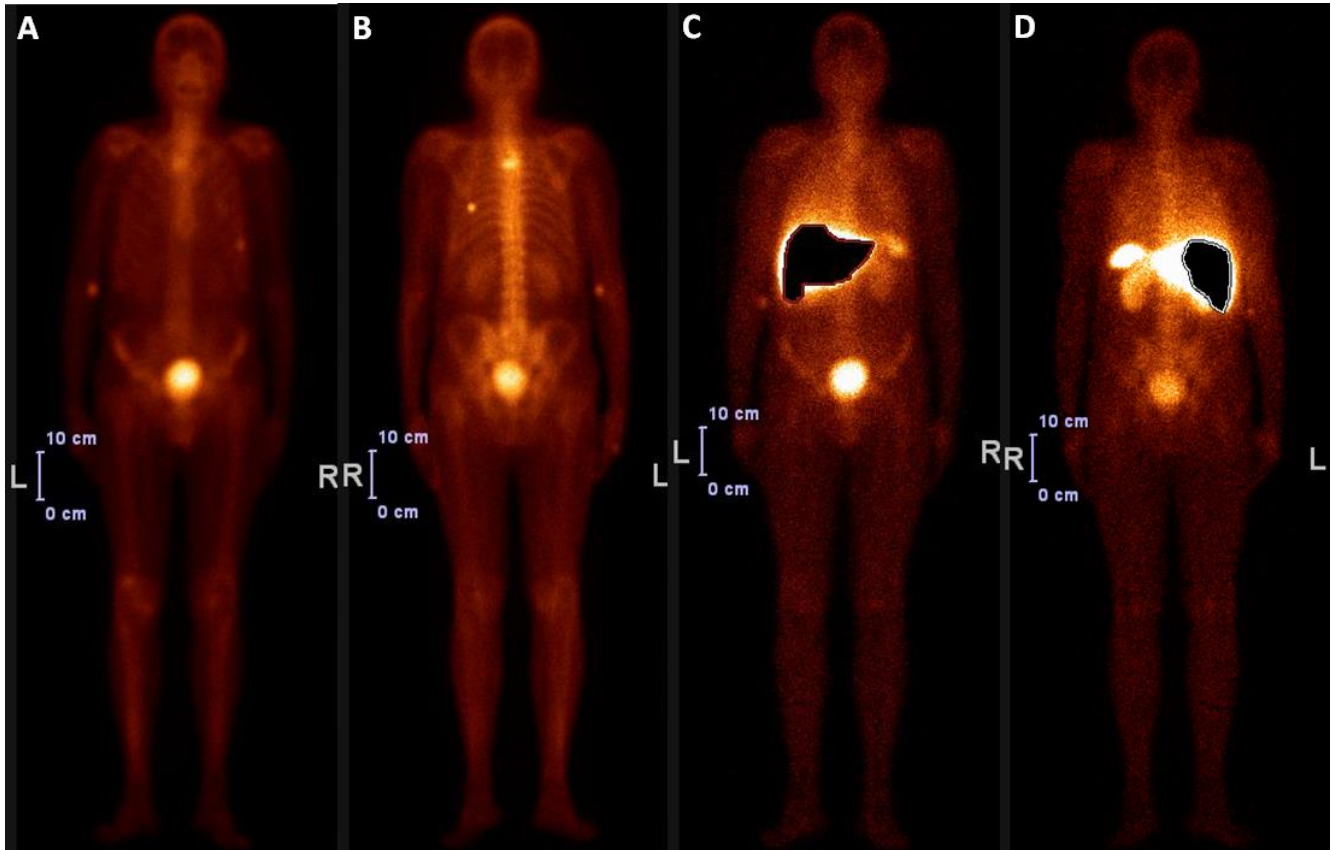


Imagen 3. Paciente de 71 años de edad en estadio T3bN1M1 con antígeno prostático de 6.10 ng/dl y fosfatasa alcalina de 152 u/L con enfermedad ósea metastásica en 8vo arco costal izquierdo en su porción posterior y cuerpo vertebral de T4. **A y B** Imágenes de rastreo corporal en anterior y posterior que muestran incremento de la concentración de ^{99m}Tc – MDP (Difosfonatos) en 8vo arco costal izquierdo en su porción posterior y cuerpo vertebral de T4. **C y D** Imágenes de rastreo corporal con nanocoloide de ^{99m}Tc – Renio con sustracción hepática que muestran disminución de la captación del radiotrazador por el sistema reticuloendotelial en el cuerpo vertebral de T4.

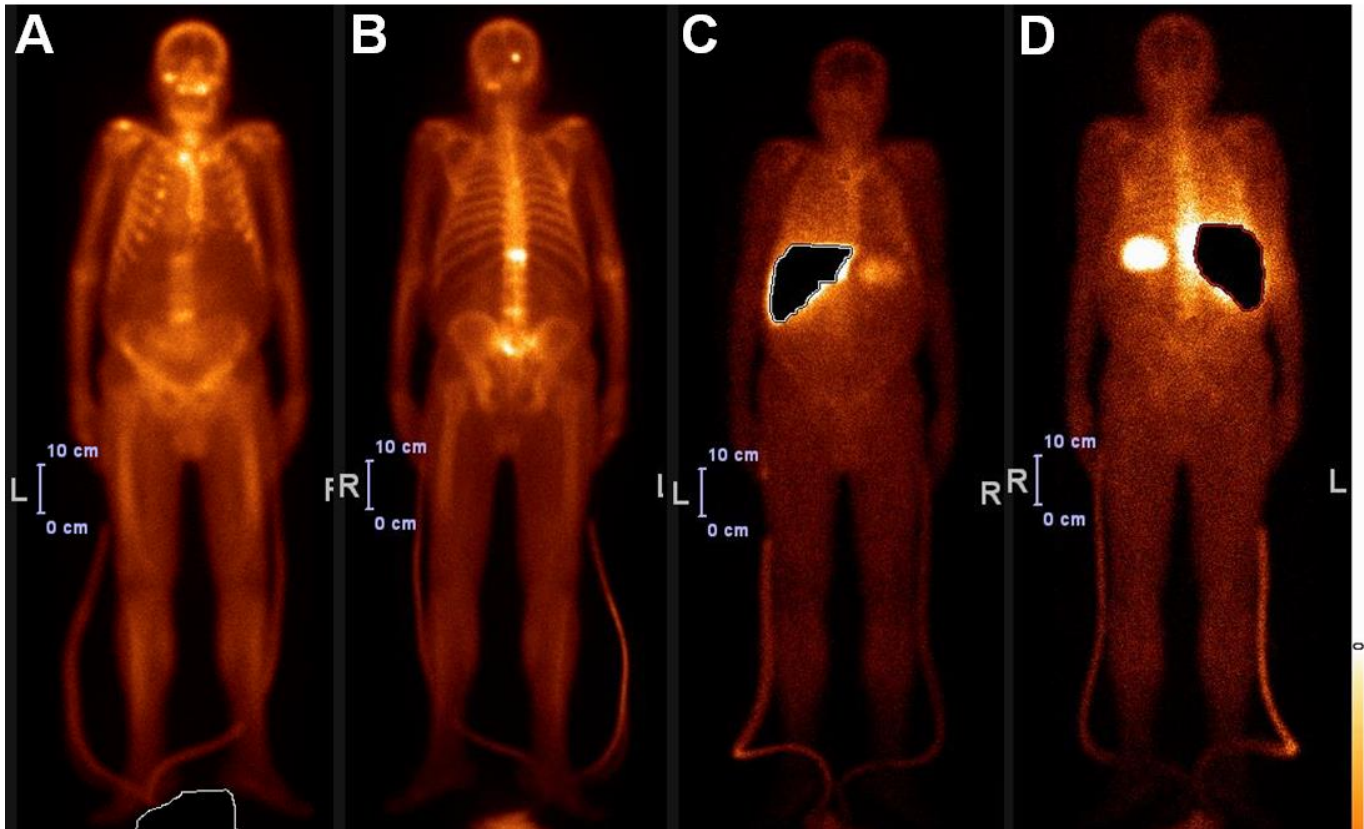


Imagen 4. Paciente de 79 años de edad en estadio T4N1M1b con antígeno prostático de 21.80 ng/dl y fosfatasa alcalina de 430 u/L con enfermedad ósea metastásica en occipital derecho; articulación acromio clavicular derecha, mango del esternón en su rama derecha, cuerpos vertebrales de T6, T12 y L4; así como a nivel de sacro y articulación sacroilíaca derecha. **A y B** Imágenes de rastreo corporal en anterior y posterior que muestran incremento de la concentración de ^{99m}Tc – MDP (Difosfonatos) en occipital derecho, articulación acromio clavicular derecha, mango del esternón en su rama derecha, cuerpos vertebrales de T6, T12 y L4, sacro y articulación sacroilíaca derecha. **C y D** Imágenes de rastreo corporal con nanocoloide de ^{99m}Tc – Renio con sustracción hepática en las que se muestran disminución de la captación del radiotrazador por el sistema reticuloendotelial en occipital derecho, articulación acromio clavicular derecha, mango del esternón en su rama derecha, cuerpo vertebral de T6 y cuerpos vertebrales de L4.

BIBLIOGRAFIA

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2013. Available from: URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>.
2. Scott R Jr, Mutchnik DL, Laskowski TZ, Schmalhorst WR. Carcinoma of the prostate in elderly men: incidence, growth characteristics and clinical significance. *J Urol* 1969; 101: 602-607
3. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;47: 5-27.
4. Jiménez Ríos MA, Solares Sánchez M, Martínez Cervera P, Aguilar Ponce JL, Martínez Cedillo J, Hinojosa Gómez J, et al. Oncogüía: cáncer de próstata. *Cancerología* 2011; 6:8-13.
5. Secretaría de Salud. Subsecretaria de Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General de Epidemiología. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. México: Secretaria de Salud; 2011.
6. Jiménez Ríos MA, Moreno Aranda J, Ochoa Carrillo FJ, Aguilar Nieto JS, Alfaro Ramírez P, Aragón Castro MA, et al. Manejo de metástasis óseas en cáncer de próstata. *Rev Mex Urol* 2005; 65:7-24.
7. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2010; 183:963-968
8. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:605-13
9. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A , Gittelman MC, Bilhartz D L, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer *J ClinOncol* 2005; 23:2918-2925
10. Choueiri MB, Tu SM, Yu-Lee LY, Lin SH. The central role of osteoblasts in the metastasis of prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25:601-9.
11. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg.* 1940 Jul;112(1):138-49.
12. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the „seed and soil“ hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003; 3:453-8.
13. Logothetis CJ, Lin SH. Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. *Nat Rev Cancer* 2005; 1:21-8. Es N°1, vol 5.
14. Pienta KJ, Loberg R. The “emigration, migration, and immigration” of prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2005;1:24-30 Es No 1. Vol 4.

15. Subramanian G, McAfee JG, Blair RJ, Kallfelz FA, Thomas FD. Technetium-99m-methylene diphosphonate--a superior agent for skeletal imaging: comparison with other technetium complexes. *J Nucl Med* 1975;8:744-55. Es N°8, vol. 16.
16. Wakabayashi H, Nakajima K, Mizokami A, Namiki M, Inaki A, Taki J, et al. Bone scintigraphy as a new imaging biomarker: the relationship between bone scan index and bone metabolic markers in prostate cancer patients with bone metastases. *Ann Nucl Med* 2013; 9:802-7. Es No 9, vol.27.
17. Joo Kg, Parthasarathy y cols. Bone scintigrams: their clinical usefulness in patients whit breast cancer. *Oncology* 2005. P.P. 36:94 – 98.
18. Blend MJ, Pavel DG. "Bone marrow imaging: a comparison study using a 99Tcm sulphur colloid versus a new 99Tcm microaggregated albumin". *Nuc Med Commun.* 1986; 10:787-789. No 10, vol. 7
19. Nagakawa O, Seto H, Katayama T. Bone marrow scintigraphy in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *Int Urol Nephrol.* 1994; 1:53-66. Vol 26 No 1.

ANEXOS

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN,
INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

Privacidad y confidencialidad: Se mantendrá la privacidad de la información y anonimato del paciente.

Autorizo se tome la muestra de sangre solicitada por el médico del servicio de Urología como parte del seguimiento de mi enfermedad y con fines de este protocolo de estudio:	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra de antígeno prostático.
<input type="checkbox"/>	Si autorizó que se tome la muestra solo como parte del seguimiento de mi enfermedad.
<input type="checkbox"/>	Si autorizó que se tome la muestra de antígeno prostático para el seguimiento de mi enfermedad y en este protocolo de estudio.

Clave: 2810-009-013

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable: Dra. Dafne Odemaris Peña Moreno (Médico de base del Servicio de Medicina Nuclear adscrita al H.E. C.M.N.R.)

Investigador asociado: Dr. Edgar Beltrán Suárez (Médico Cirujano Urólogo de base adscrito al H.E. C.M.N.R.)

Colaboradores: Dr. Eduardo González Robles R3 MN H.E. C.M.N.R.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:
Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso
Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720.
Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico:
comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Testigo #1 Nombre y firma

Testigo #2 Nombre y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento informado

Clave: 2810-009-013

ANEXO 2



Instituto Mexicano del Seguro Social
 Jefatura de Prestaciones Medicas
 Coordinación de Planeación y Enlace Institucional
 Coordinación Auxiliar de Investigación en Salud
 Residencia en Medicina Nuclear



Cedula de Recolección de datos

“Concordancia diagnostica de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata usando gammagrafía de medula ósea vs gammagrafía con difosfonatos”

Ficha de Identificación

Nombre: _____

No. Afiliación: _____

Folio: _____

Edad: _____

Comorbilidades

DM2: HAS: ANEMIA: ENF CARDIO:

Otras: _____

Estadio del Cáncer: _____

Gammagrafía Ósea

No. de rastreos óseos:

Intensidad de captación ósea:

Leve Moderado Severo

Sitio anatómico de captación anormal:

Diagnóstico de Metástasis Ósea

Resultados de Laboratorio

Gammagrafía con Difosfonatos	POS	
	NEG	
Gammagrafía con Nanocoloide de Renio	POS	
	NEG	

Niveles Séricos		
Antígeno Prostático:		ng/dl
Fosfatasa Alcalina		u/l

Dr. González Robles Eduardo
 Médico Residente de Medicina Nuclear