

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

Gerardo Fernández-Noyola, José Ángel Martínez, Samuel Ahumada-Tamayo, Zael Santana-Ríos, Alejandro Urdiales-Ortiz, Santiago Fulda-Graue, Rodrigo Pérez-Becerra, Víctor Hernández-Castellanos, Claudio Merayo-Chalico, Dorian Saavedra-Briones, Gustavo Sánchez-Turati, Mauricio Cantellano-Orozco, Gustavo Morales-Montor, Carlos Pacheco-Gahbler



## ■ RESUMEN

**Introducción:** 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, alrededor de 22% de los casos nuevos diagnosticados se presentan con enfermedad metastásica. La evolución natural del cáncer prostático se caracteriza por metástasis a hueso en aproximadamente 65% a 80% de los pacientes con enfermedad avanzada.

**Objetivo:** Determinar las características clínicas y patológicas de los pacientes con el diagnóstico reciente de cáncer de próstata manejados en el servicio de uroología del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

**Métodos:** Se realizó la revisión retrospectiva de los expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en nuestra institución entre enero de 2007 y mayo 2010 en quienes se realizó un estudio de gammagrama óseo con Tc-99m MDP para determinar enfermedad metastásica a hueso al momento del diagnóstico.

## ■ ABSTRACT

**Introduction:** Prostate cancer is one of the most important and frequent medical problems in the male population in Mexico. Despite the advent and accessibility of prostate specific antigen, approximately 22% of newly diagnosed cases present with metastatic disease. The natural evolution of prostate cancer is characterized by bone metastasis in approximately 65-80% of patients with advanced disease.

**Objective:** To determine the clinical and pathological characteristics of patients with recent prostate cancer diagnosis managed at the urology department of the Hospital General Dr. Manuel Gea González.

**Methods:** Retrospective revision of case records of patients diagnosed with prostate cancer at the authors' institution in the time frame of January 2007 to May 2010 was carried out. Bone scintigraphy with Tc-99m MDP had been done on these patients to determine bone metastatic disease at the time of diagnosis.

**Results:** A total of 193 clinical case records that met selection criteria were reviewed. Mean age of patients was

División de Urología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D.F.

Correspondencia: Dr. Gerardo Fernández Noyola. Calzada de Tlalpan 4800 Colonia Sección XVI Delegación Tlalpan, 14080. México D. F. Teléfono 3624 5676, 4000 3044.

**Resultados:** Se recolectaron 193 expedientes clínicos que cumplieron con los criterios de selección. La edad promedio de los pacientes fue de 70 años. Se encontraron metástasis óseas en 31.08% de los pacientes. En los casos con APE menor de 10, sólo se presentaron dos con metástasis óseas al momento del diagnóstico. Pacientes con APE entre 10 y 20 mg/dL en 24.1%, y en los pacientes con APE mayor de 20 mg/dL se encontraron en 34.9% de los casos con este valor de APE. En los pacientes que presentaron Gleason igual a seis se encontraron siete pacientes con metástasis, con Gleason de siete se encontraron 12 pacientes con metástasis óseas y con Gleason igual o mayor a ocho, 41 pacientes fueron detectados con metástasis óseas (40.5%). En cuanto al tacto rectal, los pacientes con estadio clínico T1c, 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 54% de presencia de metástasis al momento del diagnóstico en los casos de estadio clínico T3.

**Conclusión:** 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 de 30.9%.

**Palabras claves:** Gammagrama óseo, metástasis, APE, Gleason, tacto rectal, México.

seventy years. Bone metastases were found in 31.08% of patients. In patients with prostate specific antigen under 10 mg/dL, only two cases presented with bone metastases at the time of diagnosis. In patients with prostate specific antigen between 10-20 mg/dL the figure was 24.1% for bone metastases, and in patients with prostate specific antigen above 20 mg/dL the figure was 34.9%. In patients with Gleason score of 6, seven patients had metastases; with Gleason score of 7, twelve patients had bone metastases; and with Gleason score of 8 or above, 40.5% of patients had bone metastases. In regard to rectal examination, in patients with clinical stage T1c, 24% presented with bone metastases. In patients with clinical stage T2a, 28.2% presented with bone metastases; in patients with stage T2b the figure was 31.9% and in patients with stage T2c, the figure was 35.8%. In patients with clinical stage T3, 54% presented with bone metastases at the time of diagnosis.

**Conclusions:** Bone metastases present more frequently in patients with prostate specific antigen above 20 mg/dL and uniform Gleason score. However, general metastasis rate was 30.9%.

**Keywords:** Bone scintigraphy, PSA, Gleason, rectal examination, Mexico.

## ■ INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es uno de los más importantes y frecuentes problemas médicos en la población masculina. En 2003 se señalaron 6536 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 sujetos con más de 60 años. Se señala una mayor mortalidad en el rango de 45 a 65 años de edad.<sup>1</sup>

A pesar del advenimiento y accesibilidad del antígeno prostático específico (APE), alrededor de 22% de los casos nuevos diagnosticados se presentan con enfermedad metastásica.<sup>2,3</sup> 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 aún, la mitad de los pacientes con enfermedad metastásica fallecerán entre 30 y 35 meses y 85% a 100% de los casos que mueren por cáncer de próstata presentan metástasis óseas en los estudios de autopsia.<sup>4,5</sup>

El estudio más difundido para la detección y el monitoreo del compromiso óseo por metástasis es el gammagrama de cuerpo entero con tecnecio-99-metileno-difosfonato (Tc-99m DPM), el cual tiene sensibilidad de 95% a 97% para la detección de estas metástasis.<sup>6-11</sup>

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 mayor de siete o pacientes con un estadio clínico T3, independientemente del valor del APE y en casos con APE menor de 20 mg/mL, se recomienda en pacientes

con Gleason mayor de siete y en pacientes con dolor óseo o fracturas patológicas.

Con base en la AJCC, los criterios son: Gleason mayor de siete o APE mayor de 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 mayor de 20 ng/mL o suma de Gleason igual o mayor de ocho y en los caso con estadio cT3/T4 o en casos de síntomas asociados a metástasis óseas.<sup>6-8</sup>

Las nuevas recomendaciones han presentado unas tasas de detección de metástasis óseas al momento del diagnóstico entre 79% y 81% según diferentes publicaciones,<sup>9-13</sup> sin embargo, los estudios publicados en las guías internacionales son realizados con base en población europea y de los estadounidense; tampoco existen puntos de corte ni análisis de los factores de riesgo en la población latinoamericana.

## ■ OBJETIVOS

Determinar las características clínicas y patológicas de los pacientes con el diagnóstico de cáncer de próstata, tratados 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.

## ■ MÉTODOS

El estudio incluyó a todos los pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata a quienes se les realizó

**■ Tabla 1.** Características y descripción estadística de los pacientes.

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

un estudio de gammagrama óseo con Tc-99m DPM al momento del diagnóstico para la 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:* Casos con expedientes incompletos, pacientes con diagnóstico de otro cáncer primario caracterizado por 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.

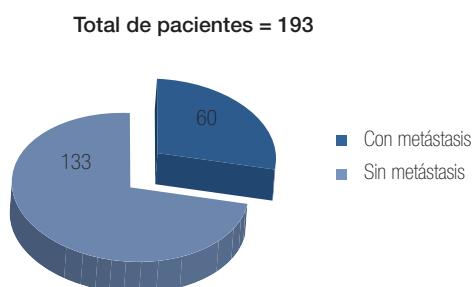
El análisis estadístico consistió en diferentes etapas. En primer lugar, univariable y modelos de regresión logística multivariable (LRM) se dirigió a la tasa de metástasis óseas el momento del diagnóstico. Las co-variables consistieron en la edad del paciente y el PSA al momento del diagnóstico, suma de Gleason de la biopsia y el estadio clínico que se analizaron mediante *t* de student.

Todas las pruebas estadísticas se llevaron a cabo utilizando el programa SPSS v.15.0 (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.) y todas fueron ponderadas con un nivel de significancia de 0.05.

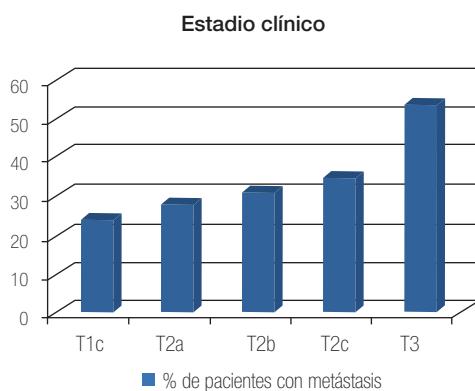
## ■ RESULTADOS

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 gammagrama 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 (**Tabla 1**).

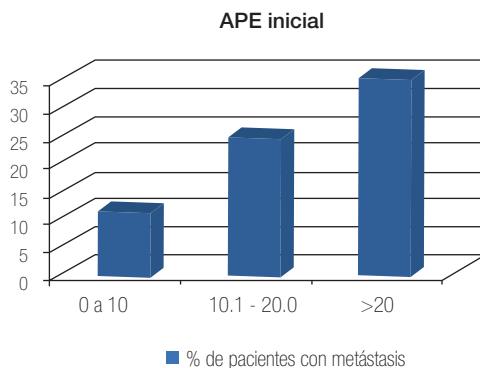
De manera rutinaria en nuestro servicio se solicita el estudio de gammagrama óseo a los pacientes de acuerdo a las recomendaciones de la NCCN. Para el análisis, los pacientes se dividieron en dos grupos, el primero fue el de los casos con metástasis y el segundo sin éstas. La edad promedio fue de 70 años. Se encontraron metástasis óseas en 60 casos (31.08%) (**Imagen 1**). En los pacientes con APE menor de 10 mg/dL, sólo se presentaron dos casos con metástasis óseas al momento del diagnóstico. Pacientes con APE entre 10 y 20 mg/dL en siete casos (24.1%) y en los pacientes con APE mayor de 20 mg/dL se encontraron en 34.9% de los casos con este valor de APE (**Imagen 2**).



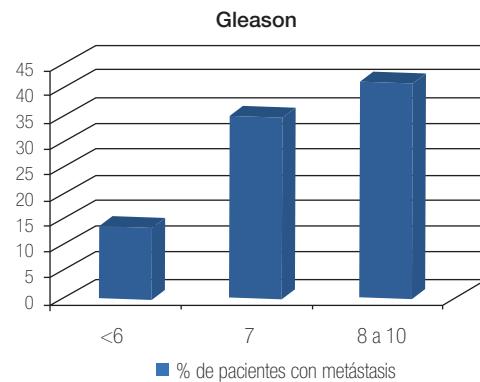
**Imagen 1.** Número total de pacientes con metástasis y sin metástasis.



**Imagen 2.** Pacientes de acuerdo con el estadio clínico.



**Imagen 3.** Pacientes de acuerdo con el nivel de APE sérico inicial.



**Imagen 4.** Pacientes de acuerdo a la escala de Gleason de las biopsias.

En cuanto a las características patológicas, en los pacientes que presentaron Gleason igual a seis, hubo siete casos con metástasis con calificación de Gleason de siete; hubo 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 o mayor a ocho, 41 pacientes fueron detectados con metástasis óseas (40.5%) (**Imágenes 3 a 5**).

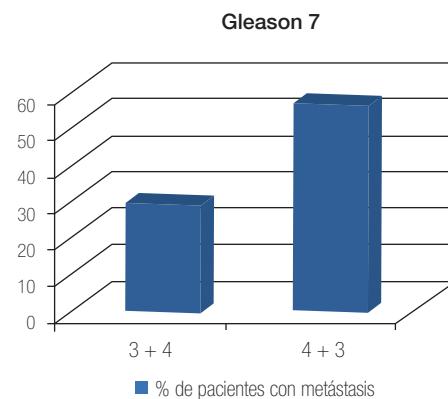
En cuanto al tacto rectal, en los pacientes con estadio clínico T1c, 24% presentó metástasis óseas. En los pacientes con estadio clínico T2a, 28.2% de los casos presentaron metástasis óseas; 31.9% y 35.8% en estadio T2b y T2c respectivamente así como 54% de presencia de metástasis al momento del diagnóstico en los casos de estadio clínico T3.

## ■ DISCUSIÓN

Posterior al análisis de nuestra casuística, la recomendación que se deriva es la 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 siete, tumor palpable y antígeno prostático específico total mayor de 10, así como en todos los pacientes con Gleason de ocho a 10, independientemente del valor del APE inicial.

## ■ CONCLUSIONES

Las metástasis óseas se presentaron más frecuentemente en pacientes con APE mayor de 20 mg/dL y Gleason



**Imagen 5.** Pacientes con metástasis y distribución de diferentes grados de Gleason (Diferencia entre 3 + 4 y 4 + 3).

indiferenciado. Sin embargo, la tasa de metástasis en general fue de 30.9%, valor mucho mayor que lo reportado en la literatura mundial, lo cual puede ser secundario a que nuestra muestra es de pacientes a quienes intencionadamente se les realizó el estudio en busca de metástasis debido a que cumplían con los criterios al momento de ser diagnosticados, de igual manera es evidente que nuestra población acude a solicitar atención médica hasta el momento de presentar síntomas de enfermedad avanzada.

## 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;277:1445-51.
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. Carlini BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000;88(12Suppl):2989-94.
5. Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004;171(6Pt1):2122-7.
6. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59:61-71.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) In: <http://www.nccn.org/clinical.asp>. Fecha de consulta: abril, 7, 2011.
8. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. American Joint Committee on Cancer staging manual. 6<sup>th</sup> 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. *Scientific World Journal* 2009;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. *Urologie A* 2006;45:1293-4,1296-9.
12. Ishizuka O, Tabane t, Nakayama T, et 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;12:728-32.
13. Brigandt 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* 2010;57:551-8.