

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

DETECCION DE METASTASIS OSEAS EN EL
CARCINOMA DE PROSTATA. CORRELACION
ENZIMATICA, CLINICA, RADIOLOGICA y
GAMMAGRAFICA.

Calderón, ¹⁹⁸³ A, Ahumada J, Ramírez E.
y Escandón S.

Diciembre de 1.983

INTRODUCCION

El carcinoma de próstata es una de las más importantes enfermedades urológicas en la vejez. La incidencia de esta enfermedad fue considerada baja en el Japón. Sin embargo, un alto porcentaje de carcinoma de próstata latente, se encontró en autopsias de pacientes mayores de 70 años. (6).

Este es el cáncer más común en los hombres mayores de 50 años de edad (sin incluir los de la piel) y rara vez se observa en las personas más jóvenes. La edad promedio de estos pacientes es de 70 años. La incidencia aumenta en cada década luego de los 50 años.

La incidencia es de:

- a. 36 por 100.000 habitantes (Población total).
- b. 34.8 por 100.000 habitantes (Hombres blancos).
- c. 49.9 por 100.000 hombres de otras razas.

En los Estados Unidos de Norte América se presentan aproximadamente 57.000 casos nuevos cada año y se producen aproximadamente 20.100 muertes por año, secundarias a esta enfermedad. (10).

La incidencia histológica de los carcinomas de próstata en autopsias practicadas a hombres mayores de 50 años es del 14- 46 %. El adenocarcinoma es el tumor habitual y el sarcoma se observa en raras ocasiones. (13).

Los síntomas de dificultad urinaria usualmente denotan una extensión local. La extensión pelviana y las metástasis a distancia están a menudo presentes en el momento del diagnóstico. El carcinoma de próstata se disemina por vía linfática ó hemática y puede dar metástasis a la columna vertebral, pelvis y menos corrientemente a otros huesos. El dolor de espalda o cadera debido a las metástasis puede ser el primer síntoma en el carcinoma oculto. (9).

El examen radiológico óseo es importante para la clasificación del estadio de un paciente que tenga carcinoma de próstata. Las

metástasis son generalmente de naturaleza osteoblástica en un 90 % de los casos. Se caracterizan porque ellas son discretas áreas redondeadas de densidad incrementada en la que la trabeculación ósea no es claramente evidente. Por tanto, muchos diagnósticos de metástasis óseas son difíciles de demostrar por estudios radiológicos. (11).

Un gran número de artículos científicos han sido publicados acerca del estudio de las metástasis óseas en enfermedades neoplásicas, usando materiales radioactivos como el 85-Sr, 87m-Sr y el 18-F. Los nuevos radiofármacos para estudios del sistema esquelético tales como el 99m-Tc polifosfato, pirofosfato y difosfonato, son ampliamente usados en la evaluación de varios tipos de enfermedades óseas, desde que Sabramamian los reportó en 1.971 (3). Muchos autores han aplicado ampliamente estos conocimientos en el campo de la geriatría.

El mecanismo de acumulación de los radionúclidos en el hueso es llevado a cabo por dos factores: la vascularidad y la rata de producción ósea.

El incremento del flujo sanguíneo en un área del hueso, resultará en una imagen del pool sanguíneo (obtenida inmediatamente después de la administración del radiofármaco) con aumento de la actividad en esta zona.

La localización de los diferentes agentes usados en imágenes óseas se debe al intercambio iónico que sucede en el hueso. El proceso de recambio de un ion natural del hueso por uno ligado a un trazador, es llamado "recambio heteroiónico".

El fosfato iónico es el principal constituyente del hueso; sin embargo, el calcio se encuentra también en la forma de carbonato y fluoruro. El calcio está presente en los microcristales de la hidroxiapatita, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Los elementos análogos al calcio como el estroncio, se cree que se intercambian con el calcio. El Flúor-18 se intercambia con el ión hidroxilo (OH) de la hidroxiapatita.

Los anteriores mecanismos no han sido completamente dilucidados aún. Los radiofármacos usados para imágenes óseas pueden localizarse en áreas de tejidos blandos demostrando no solamente calcificación, sino también infarto, inflamación, trauma y tumor.

Los radiofármacos son eliminados del organismo, por diferentes vías dependiendo de su actividad biológica. Las gammagrafías con Flúor-18 y Tc-99m fosfato, muestran actividad en riñones y vejiga, ya que estos agentes son excretados a través del tracto urinario.

El propósito de este estudio es demostrar la eficacia de la gammagrafía ósea en la detección temprana de las metástasis óseas en el carcinoma de próstata usando el radiofármaco metilendifosfonato ligado al tecnecio metaestable. Además se hace una correlación entre los hallazgos gammagráficos y radiológicos, así como de la cuantificación sérica de las fosfatasas ácida y alcalina y de la fosfatasa ácida prostática medida por radioinmunoanálisis.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron en este estudio 53 pacientes con diagnóstico histopatológico de Adenocarcinoma de Próstata, sin otra neoplasia sobreagregada, que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología, en el período comprendido entre el 1 de Enero de 1.983 y Diciembre del mismo año.

Las edades de los pacientes estaban comprendidas entre los 44 y 88 años, con un promedio de edad de 66.52 años.

El 99m-Tc metildifosfonato (M.D.P.) se utilizó como agente radiofarmacológico (radiofármaco), administrado endovenosamente, en dosis que oscilaron entre los 15 a 20 millicuríes, lo que corresponde a una dosis aproximada de 180- 200 uCi de 99m-Tc MDP por kilogramo de peso. Para obtener las imágenes esqueléticas, tanto en las proyecciones anterior como posterior, se utilizaron una gamma-

cámara y/o una Scannicámara. Las imágenes fueron realizadas entre las tres y cinco horas después de inyectado el radiotrazador.

En un período de tres semanas previo y/o posterior a la realización de la gammagrafía ósea se practicaron a todos los pacientes estudios radiológicos convencionales de tórax, columna, pelvis y de la región sospechosa de metástasis ósea, si esta (s) no estaban involucradas en las proyecciones anteriores. No se obtuvieron los valores porcentuales de excreción urinaria del isótopo después de la inyección.

A todos los pacientes les fueron cuantificados los niveles séricos de Fosfatasas ácida y alcalina por los métodos de King Armstrong y Unidades Internacionales respectivamente, y la Fosfatasa ácida prostática por medio de radioinmunoanálisis.

Se consideraron anormales los niveles de fosfatasa alcalina mayores de 90 U.I., de fosfatasa ácida por encima de 3 U.I. y las cifras de fosfatasa ácida prostática por RIA mayores de 3.2 ng por mililitro.

En los pacientes con fosfatasa alcalina elevada, se descartó la presencia de patología hepatocelular.

Se encontraron 2 pacientes que presentaban concomitantemente una segunda neoplasia (Carcinoma transicional de vejiga comprobado histopatológicamente), los cuales fueron excluidos del estudio. La gammagrafía ósea fué considerada positiva para metástasis, si ésta demostraba áreas focales típicas de incremento de actividad en una o varias zonas de columna vertebral, costillas, pelvis, cráneo y extremidades. La comprobación de los hallazgos de malignidad ósea se realizó con biopsia o encuentros en autopsia, o por los cambios característicos radiológicos. Sin embargo fueron considerados positivos para enfermedad metastásica, aquellos pacientes de mayor edad, que presentaban el patrón típico en la distribución del radiofármaco en la gammagrafía ósea y en quienes no existía ninguna otra explicación para estos hallazgos.

RESULTADOS

GAMMAGRAFIA OSEA: Hubo 32 pacientes (60.37 %) con gammagrafía ósea considerada positiva para metástasis y 21 (39.63 %) con gammagrafía ósea negativa. (Tabla I).

De los 32 pacientes con gammagrafía positiva, 14 (43.7 %) tuvieron biopsias positivas que demostraron células tumorales.

No hubo gammagrafías negativas en presencia de metástasis óseas. Los pacientes con gammagrafías iniciales negativas, fueron seguidos clínicamente, por radiografías o gammagrafías óseas por 2 a 12 meses, sin que se encontrara evidencia de desarrollo de metástasis óseas.

Tabla I: Gammagrafías Oseas (53 casos)

	Positivas	%	Negativas	%
Metástasis	32	60.37	-	-
No Metástasis	-	-	21	39.63

Se practicó exámenes clínicos a todos los pacientes dentro de las dos semanas antes y después de la realización del estudio gammagráfico. Las historias clínicas de estos pacientes describen las características específicas del dolor óseo.

De las 32 gammagrafías positivas, 8 (25%) no presentaron dolor óseo. El dolor óseo estuvo presente en 6 (28.6 %) de los pacientes con gammagrafía ósea negativa, lo que se atribuyó en 5 de ellos a la presencia de proceso inflamatorio degenerativo.

TABLA II: Dolor óseo (53 casos)

	Dolor	No Dolor	Total
Gammagrafía Positiva	24 (75 %)	8 (25 %)	32 (100 %)
Gammagrafía Negativa	6 (28.6 %)	15 (71.4 %)	21 (100 %)

Evidencia clínica de la presencia de dolor óseo comparado en gammagrafías óseas positivas y negativas.

FOSFATASA ACIDA: Se encontraron 11 pacientes (34.4 %) con gammagrafía positiva que tenían determinaciones de fosfatasa ácida normal. De los 21 pacientes con gammagrafía negativa ninguno tuvo niveles elevados de fosfatasa ácida. Tabla III.

TABLA III: Fosfatasa Acida (53 casos).

	Elevada	Normal	Total
Gammagrafía Positiva	21 (65.6%)	11 (34.4 %)	32 (100 %)
Gammagrafía Negativa	0 (0 %)	21 (100 %)	21 (100 %)

Valores de Fosfatasa Acida comparados con gammagrafías positivas y negativas.

FOSFATASA ALCALINA: 52 pacientes tuvieron determinaciones de Fosfatasa Alcalina. De los pacientes con gammagrafía positiva, 2 (6.4 %) tuvieron niveles de fosfatasa alcalina normal. A 9 pacientes (42.8 %), con gammagrafía negativa para metástasis,

les correspondieron niveles elevados de fosfatasa alcalina. (Tabla IV).

Tabla IV: Fosfatasa Alcalina (52 casos).

	Elevado	Normal	Total
Gammagrafía Positiva	29 (95.6 %)	2 (6.4 %)	31 (100 %)
Gammagrafía Negativa	9 (42.8 %)	12 (51.2 %)	21 (100 %)

Valores de Fosfatasa Alcalina comparados con gammagrafías óseas positivas y negativas.

FOSFATASA ACIDA PROSTATICA POR RIA: De los 43 pacientes a los cuales se les practicó la determinación de Fosfatasa Acida Prostática por radioinmunoanálisis, dentro de las 4 semanas antes o después de practicar la gammagrafía ósea, 3 (12 %) tuvieron niveles normales con una gammagrafía positiva; 2(11 %) con gammagrafía ósea negativa para metástasis, tuvieron niveles elevados. (Tabla V).

Tabla V: Fosfatasa Acida Prostática por RIA. (43 casos)

	Elevado	Normal	Total
Gammagrafía Positiva	22 (88 %)	3 (12 %)	25 (100 %)
Gammagrafía Negativa	2 (11%)	16 (89 %)	18 (100 %)

Valores de Fosfatasa Acida Prostática por RIA, comparados con gammagrafías óseas positivas y negativas.

FOSFATASA ACIDA Y ALCALINA: La tabla VI incluye a los 53 pacientes, a quienes se les realizaron determinaciones tanto de fosfatasa ácida como de fosfatasa alcalina, en un lapso de tres semanas antes o después de la práctica del estudio gammagráfico óseo. De los 32 pacientes con gammagrafía positiva, 2 (6.2%) tuvieron ambos valores normales, 16 (50 %) tuvieron una enzima elevada y la otra normal, y 14 (43.8 %) tuvieron ambas enzimas elevadas. De los 21 pacientes con gammagrafía negativa, 9 (42.8 %) presentaron elevación de una de las dos enzimas y 12 (57.2 %) tuvieron niveles normales de ambas enzimas.

TABLA VI: Fosfatasas Acida y Alcalina

	Ambas Elevadas	1 elevada 1 normal	Ambas Normales	Total
Gammagrafía Positiva	14 (43.8 %)	16 (50.0 %)	2 (6.2 %)	32 (100 %)
Gammagrafía Negativa	0 (0 %)	9 (42.8%)	12 (57.2%)	21 (100 %)

Fosfatasas Acida y Alcalina comparadas con gammagrafías positivas y negativas.

FOSFATASA ACIDA, ALCALINA Y DOLOR OSEO: Los 53 pacientes tuvieron determinación de fosfatasa alcalina, ácida y examen clínico, dentro de las 3 semanas antes o después de la realización de la gammagrafía ósea. 32 pacientes (60.4%) tuvieron gammagrafías óseas positivas para malignidad y 21 (39.6 %) fueron negativas. De los 32 pacientes con gammagrafía positiva, 15 (46.9 %) tuvieron ambas enzimas elevadas y dolor óseo, 14 (43.8 %) presentaron anormalidad en dos de los tres parámetros y 3 (9.3 %) anormalidad en un solo parámetro. Ninguno de los pacientes con metástasis óseas

tuvo fosfatasas ácida y alcalina normales y no dolor óseo. Por otra parte, ninguno de los 21 pacientes con gammagrafía ósea negativa para metástasis, tuvo ambas enzimas elevadas y dolor óseo, 2 (9.5 %) tuvieron anormalidades en dos de los tres parámetros, 10 (47.6 %) un parámetro anormal y 9 (42.9 %) niveles de enzimas normales y no dolor óseo.

TABLA VII: Fosfatasa Acida, Alcalina y Dolor Oseo. (53 casos).

	Tres Anormales	Dos Anormales	Uno Anormal	Todos Normales
Gammagrafía Positiva	15 (46.9%)	14 (43.8%)	3 (9.3%)	0 (0-%)
Total	32 (100%)			
Gammagrafía Negativa	0 (0%)	2 (9.5%)	10 (47.6%)	9 (42.9%)
Total	21 (100%)			

Comparación de la gammagrafía ósea positiva y negativa con otras modalidades de detección.

TABLA VIII: Test Simple de Sensibilidad y Especificidad.

Test	Sensibilidad	Especificidad
Dolor Oseo	75 %	71.4 %
Fosfatasa Acida	61.5%	100%
Fosfatasa Alcalina	25.6%	51.2%
Fosfatasa Acida Prostática por RIA	88.0%	89.0%

La sensibilidad y especificidad de los métodos de detección para metástasis óseas están determinadas en comparación a las gammagrafías óseas positivas y negativas.

TABLA IX: Ratas de detección falso negativas y positivas.

	Rata Falso Negativa	Rata Falso Positiva
Ambas enzimas y dolor óseo	0.00	0.00
Ambas enzimas	0.06	0.00
Fosfatasa Alcalina	0.23	0.13
Fosfatasa Acida	0.34	0.00
Fosfatasa Acida por RIA	0.12	0.11
Dolor óseo	0.25	0.29

Rata de falsos negativos y falsos positivos de varias combinaciones de parámetros relacionados con gammagrafías óseas.

TABLA X: Metástasis en presencia de Exámenes Normales.

Enzimas normales y no dolor óseo	0.0%	(0 / 53)
Enzimas normales (F.Acida y Alcalina)	3.8%	(2 / 53)
Fosfatasa Alcalina Normal	3.8%	(2 / 53)
Fosfatasa Acida Normal	20.8%	(11 / 53)
Fosfatasa Acida por RIA normal	5.7%	(3 / 53)
Dolor óseo negativo	15.1%	(8 / 53)

Porcentajes de la población total de pacientes con metástasis óseas y exámenes normales.

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

La sensibilidad y especificidad de las determinaciones séricas de la fosfatasa ácida, alcalina, ácida prostática por RIA y valoración clínica para metástasis óseas, en el carcinoma de próstata, se determinaron por el método descrito por Armitage (1), los resultados se muestran en la tabla VIII, cada una de estas modalidades de detección tienen diferente especificidad y una variación más significativa en cuanto a la sensibilidad. Las determinaciones de Fosfatasa Ácida Prostática por RIA es la más sensible de las cuatro, pero esta falló para la detección en el 12 % de los pacientes que tuvieron metástasis óseas.

Varias combinaciones de pruebas de enzimas y valoraciones para metástasis óseas fueron analizadas, y se determinaron las tasas falso positivas y falso negativas (Tabla IX). Las tasas más bajas falso positivas (0.00) y falso negativas (0.00) fueron encontradas cuando las enzimas: fosfatasa ácida y alcalina y valoración clínica para el dolor óseo se examinaron, en la intención de detectar metástasis óseas.

Se analizó el porcentaje del total de la población estudiada que tuvo metástasis en presencia de enzimas y examen clínico normales. Ninguno de los pacientes presentó metástasis óseas en presencia de estos tres parámetros normales. Se añade que un 18.7% de los pacientes con estudios radiológicos normales, tuvieron gammagrafías óseas positivas para metástasis y en el 50 % de los pacientes se evidenció mayor compromiso metastásico en la gammagrafía ósea que lo expresado por los estudios radiográficos.

Del presente estudio se concluye que la gammagrafía ósea con ^{99m}Tc MDP, es un método más sensible que la medición de los niveles séricos de fosfatasa ácida y alcalina, fosfatasa ácida prostática por RIA, valoración clínica y los convencionales estudios radiográficos, en la detección de metástasis óseas por carcinoma de próstata.

RESUMEN

55 pacientes con diagnóstico histopatológico comprobado de adenocarcinoma de próstata fueron clasificados en base a que su gammagrafía ósea fue positiva o no para metástasis. Se realizaron determinaciones de fosfatasa alcalina y ácida y evaluaciones clínicas para metástasis óseas. De todos los pacientes que presentaron metástasis óseas 25% no tuvieron dolor óseo en el sitio de las metástasis, 34% tuvieron niveles séricos de fosfatasa ácida normal, 6.4% niveles de fosfatasa alcalina normal, 12% niveles de fosfatasa ácida prostática por RIA normal, 6.2% niveles tanto de fosfatasa ácida como alcalina normales y ningún paciente niveles de enzimas normales sin dolor óseo.

El 18% de estos pacientes tuvieron radiografías normales y en un 50% de ellos se evidenció mayor compromiso metastásico en la gammagrafía ósea, que lo expresado en el estudio radiológico.

BIBLIOGRAFIA

1. Angel M: Vademécum del laboratorio médico. Impresora Feriva, Cali, 1974.
2. Armitage P: Statistical Methods in medical research. New York, wiley, 3d ed, 1974.
3. Bernier P and Langan J: Nuclear medicine technology and techniques. The C.U.Mosby Company. 307-399, St. Louis, 1.981.
4. Bodansky O: Biochemistry of human cancer. New York, Academic Press 61-77, 1975.
5. Hyman J and Bernar J: Diagnóstico clínico por el laboratorio. Edit Salvat, Madrid 694-713, 1.972.
6. Iricura H and Matsui K: Bone surveys of prostate cancer: Comparison of ^{99m}Tc Pyrophosphate scan and X-Ray. Advances in nuclear medicine. Metropolitan Geriatric Center Tokio, 1.974.
7. Keyes J: CRC Manual of nuclear medicine procedures. CRC Press, Florida, 1977.
8. Osmond J and Pendergrass H: Accuracy of ^{99m}Tc Diphosfonate bone scans and roentgenograms in detection of prostate, breast and lung carcinoma metastases. Am J Roentgenol 125:972-977, 1.975.
9. Rost A and Fiedler U: Value of Roentgenologic, scintigraphic, and biochemical methods in evaluating spread in prostatic carcinoma. Radiology 17: 249-255, 1977.
10. Rubin P: Oncología Clínica. U de Rochester, New York, 1.978.
11. Schaffer D and Pendergrass H: Comparison of enzyme, clinical, radiographic, and radionuclide methods of detecting bone metastases from carcinoma of the prostate. Radiology 121;431-434, 1.976.
12. Schaffer D and Reinke D: Contribution of the bone scan, serum acid and alkaline phosphatase, and radiographic bone survey to the management of diagnosed carcinoma of the prostate. Cl Nucl Med Vol 2:200-203, 1.976.

13. Wanghammer R and Sisterman N: Serial bone scintigraphy for assessing the effectiveness of treatment of osseus metastases from prostatic cancer. Nucl Med 3: 87-91, 1.978

.....

I/27/83

- ADENOCARCINOMA.
- PROSTATA.
- DIAGNOSTICO
- MEDICINA NUCLEAR.
- METASTASIS DEL NEOPLASMA

Instituto Nacional de Cancerología



INC002335