



**UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA**

Escuela de Postgrado Víctor Alzamora Castro

**RELACION ENTRE ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO,
GAMMAGRAFÍA OSEA E INDICE DE GLEASON EN PACIENTES
CON CANCER DE PRÓSTATA CENTRO DE MEDICINA NUCLEAR
IPEN-INEN LIMA-PERU 1993-1995**

**TESIS PARA OPTAR EL
GRADO DE MAGISTER EN MEDICINA**

MENDOZA PEREZ, GERMÁN ENRIQUE.

**Lima - Perú
2006**



JURADO DE TESIS

Dr. Luis Pinillos Ashton

Presidente

Dr. Luis Zegarra Montes

Vocal

Mg. Luis Loza Munárriz

Secretario

NOMBRE DEL ASESOR

Dra. Rosanna Morales Guzmán-Barrón

A Elena, Germán y Javier

A mi madre

A mi tío Carlos

En memoria del Dr. Víctor Benavente Corrales

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Roque Cano por su apoyo y facilidades que hicieron posible la realización de esta tesis

A la Dra. Rosanna Morales

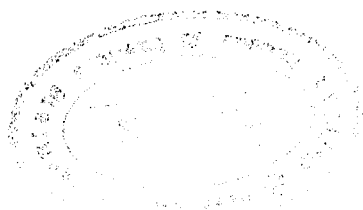
A mis compañeros de trabajo

INDICE GENERAL

INDICE	05
LISTA DE TABLAS	07
LISTA DE GRAFICOS	08
LISTA DE ABREVIATURAS	09
RESUMEN	10
ABSTRACT	12
INTRODUCCION	14
PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION	17
Planteamiento del Problema	17
Marco Teórico	17
Justificación de la Investigación	30
Formulación de Objetivos	31
Objetivos Generales	31
Objetivos Específicos	31
METODOLOGIA	33
Diseño de Investigación	33
Hipótesis y Variables	33
Hipótesis	33
Variables	33
Variable Independiente	33
Variable Dependiente	33



Población de estudio y Muestra	34
Área de Estudio	34
Población	34
Muestra	34
Criterios de Selección	35
Procedimientos	36
Recolección de Datos	36
Técnica de recolección de Muestra	37
Análisis Estadístico	38
Consideraciones Éticas	39
RESULTADOS	40
DISCUSION	59
CONCLUSIONES	64
RECOMENDACIONES	65
REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	66



LISTA DE TABLAS

Nº	TITULO	PAG
1	Frecuencia de Casos de Cáncer de Próstata por Edad Estratificada	41
2	Frecuencia de Casos de Cáncer de Próstata según Puntaje de Gleason	43
3	Grado de Diferenciación Celular en Base al Puntaje de Gleason	45
4	Frecuencia de Casos de Cáncer de Próstata según Niveles de APE	46
5	Frecuencia de Casos de Cáncer de Próstata según Índice de Soloway por Gammagrafía Osea	48
6	Relación de Grado Citológico según Puntaje de Gleason y Resultado de Gammagrafía Osea	49
7	Relación del APE y Resultado de la Gammagrafía Osea	51
8	Puntaje de Gleason y Presencia de Metástasis Osea	54
9	APE con Punto de Corte en 20 ng/ml y Predicción de Metástasis Osea	56

LISTA DE GRAFICOS

Nº	TITULO	PAG
1	Frecuencia de Casos de Cáncer de Próstata por Edad Estratificada	42
2	Frecuencia de Casos de Cáncer de Próstata según Puntaje de Gleason	44
3	Relación de Grado Citológico según Puntaje de Gleason y Resultado de Gammagrafia Osea	50
4	Relación del APE y Resultado de la Gammagrafia Osea	52
5	Curva R.O.C. del Puntaje de Gleason en Distintos Puntos de Corte para Predecir Presencia de Metástasis Osea	53
6	Curva R.O.C. del APE en Distintos Puntos de Corte para Predecir la Presencia de Metástasis Osea	55
7	Puntaje de Gleason vs. Positividad de Gammagrafia Osea para Diferentes Puntos de Corte del APE	57

LISTA DE ABREVIATURAS

APE	Antígeno Prostático Específico
GO	Gammagrafía Ósea
CP	Cáncer de Próstata
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
INEN	Instituto de Enfermedades Neoplásicas
IPEN	Instituto Peruano de Energía Nuclear
EDR	Examen Digital Rectal
USTR	Ultrasonografía Transrectal
HPB	Hiperplasia Benigna de Próstata
IRMA	Ensayo Inmunoradiométrico
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
R.O.C.	Curva de Dosis Respuesta

RESUMEN

OBJETIVOS: Determinar la relación entre el dosaje sérico del antígeno prostático específico (APE), el puntaje de Gleason y la gammagrafía ósea (GO) para la detección de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata (CP). **MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio de serie de casos, de tipo retrospectivo, en pacientes con cáncer de próstata derivados al Centro de Medicina Nuclear IPEN-INEN de 1993 a 1995. Se incluyeron 165 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se construyeron tablas de frecuencia para cada variable del estudio; las variables cuantitativas se expresaron mediante media \pm desviación estándar y las cualitativas como proporciones (porcentajes). La comprobación de proporciones se realizó mediante el test de Chi-cuadrado (χ^2). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo para puntos de corte de APE de 20 ng/ml y puntaje de Gleason de 8, se realizaron mediante tablas de contingencia. Además se valoró el rendimiento diagnóstico de estas pruebas mediante curvas R.O.C. **RESULTADOS:** La edad promedio fue de 71.27 ± 7.6 años. En 84 (50.9%) se objetivó metástasis óseas. Para un APE de 20 ng/ml se obtuvo una sensibilidad de 0.92, una especificidad de 0.47, un VPP de 0.64 y un VPN de 0.85; para un puntaje de Gleason de 8, la sensibilidad fue de 0.59, la especificidad de 0.69, el VPP de 0.67 y el VPN de 0.62. La posibilidad de tener una GO positiva, de acuerdo al puntaje de Gleason de 8 ó más, se incrementa hasta 10% para un APE de 4 ng/ml, 15 % para APE \leq a 10 ng/ml,

y hasta 20 % para APE \leq a 20 ng/ml. **CONCLUSIONES:** Concluimos para la población estudiada, que con la finalidad de diagnosticar metástasis ósea es necesaria la realización de una GO a todos aquellos pacientes con CP de reciente diagnóstico, independientemente de los valores del APE y el puntaje de Gleason.

Palabras claves: Cáncer de Próstata, Gammagrafía Ósea, Puntaje de Gleason, Antígeno Prostático Específico.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To establish the relationship of serum prostate specific antigen (PSA) , Gleason score and bone scan, to determine bone metastases in prostate cancer patients (PC). **MATERIAL AND METHODS:** A retrospective cases and series study was performed in patients with prostate cancer derived to the Centre of Nuclear Medicine IPEN-INEN from 1993 to 1995. 165 patients were included. Frequency charts were done for every study variable, quantitative variables were expressed by mean \pm SD; for qualitative variables percentages were used. To confirm relations a Chi-square (χ^2) test was applied. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for a 20 ng/mL cut off point of PSA and a Gleason score of 8 were carried out using contingency charts. Diagnostic performance of this tests were performed applying R.O.C. curve. **RESULTS:** Mean age was 71.27 ± 7.6 years. Bone metastases were found in 84 (50.9%) patients. For a 20 ng/mL PSA, sensitivity was of 0.92, specificity of 0.47, PPV of 0.64 and NPV of 0.84; for a Gleason score of 8, sensitivity was 0.59, specificity 0.69, PPV 0.67 and NPV 0.62. The probability to have a positive bone scan with a Gleason score of 8 is up to 10% for ≤ 4 ng/mL PSA; 15% for ≤ 10 ng/mL PSA, and 20% if PSA level is ≤ 20 ng/mL. **CONCLUSIONS:** We conclude, for the studied population, that it is necessary to perform a bone scan in all recently diagnosed prostate cancer patients, independently of PSA levels and Gleason score, in order to determine if bone metastases are present.

Key words: Prostate Cancer, Bone Scan, Prostatic Specific Antigen,
Gleason Score.

INTRODUCCION

El cáncer de la próstata (CP) es la neoplasia maligna de mayor frecuencia en Europa y en los EE.UU., dónde se diagnostican un promedio de 265000 casos anualmente. También es la segunda principal causa de mortalidad relacionada con cáncer en los EE.UU., con 31500 casos en el 2001 [1]. En el Perú, el CP es la tercera neoplasia maligna más frecuente entre varones (7,5%), precedida por el cáncer gástrico (11%) y el cáncer del tracto respiratorio bajo (7,8%); sin embargo, si consideramos la población general, es la décima neoplasia más frecuente [2].

En el Perú, según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, ha habido un incremento en la incidencia y en la mortalidad por cáncer de próstata. Se han registrado tres reportes sobre la incidencia de cáncer en Lima Metropolitana: en los años 1969, 1979 y 1991 [3; 4; 5]. Según éstos, la incidencia de cáncer de próstata por 100,000 habitantes ha sido 5.89, 8.9 y 12.7, respectivamente. La tasa de mortalidad por 100,000 habitantes reportada en 1969,1991 y 1993 fue 3.63, 11.5 y 5.51 respectivamente. Según datos estadísticos del INEN, en el año 2002 el CP aparece como la segunda neoplasia maligna en hombres, siendo esta neoplasia la más frecuente en hombres mayores de 65 años, también constituye la cuarta causa de mortalidad por cáncer [6].

El éxito en el manejo y tratamiento de los pacientes con CP se logra mediante un diagnóstico temprano. El advenimiento del Antígeno Prostático

Específico (APE) como una herramienta de tamizaje ha producido un aumento significativo en la detección del CP en fases tempranas, lo cual conlleva a una mejor respuesta al tratamiento. Sin embargo, aproximadamente 22% de pacientes con CP recién diagnosticados presentan enfermedad metastásica avanzada [1; 7; 8].

En el momento del diagnóstico, el 35-80% de los pacientes con CP presentan metástasis óseas, principalmente localizadas en el esqueleto axial [8; 9]. El sistema óseo es el único lugar afectado en el 65-85% de los pacientes con CP metastásico, siendo el esqueleto axial la localización más frecuente (63.9%). Con menor frecuencia se observan metástasis en pelvis (55%), parrilla costal (48%) y huesos largos (38%) [10]. La mitad de hombres con metástasis enferman en 30 meses y 85 -100% de aquellos que fallecen por CP presentan metástasis óseas [7]. Dado que la invasión ósea se asocia a un mal pronóstico, su temprana detección es importante para la estrategia terapéutica. La gammagrafía ósea (GO) es la técnica de imagen más sensible para la detección de las metástasis óseas blásticas [11; 12].

Diversos estudios de pacientes portadores de CP sugieren que los niveles plasmáticos seriados de APE previos al tratamiento pueden predecir los hallazgos de la gammagrafía ósea. Así, en el estadiaje, el valor de la GO podría ser limitado en aquellos con niveles bajos o extremadamente altos de APE. Ha sido sugerido que niveles plasmáticos normales de APE, y/o un índice de Gleason bajo, en pacientes con CP, podría hacer innecesaria la

realización de la GO para la detección de metástasis; sin embargo, existen controversias al respecto [9; 10; 11].

El objetivo del presente estudio fue analizar la relación existente entre los niveles de APE, puntaje de Gleason y los hallazgos de la GO según el índice de Soloway en pacientes con diagnóstico de CP, con objeto de evaluar si en la población estudiada la indicación de la GO puede ser omitida en función de los niveles de AP y/o puntaje de Gleason.

1. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cual fue la relación del antígeno prostático específico y puntaje de Gleason con la gammagrafía ósea para la detección de metástasis ósea en pacientes con Cáncer de Próstata en el Centro de Medicina Nuclear IPEN - INEN entre los años 1993 a 1995?

1.2. MARCO TEÓRICO

CANCER DE PROSTATA

El CP es actualmente la neoplasia maligna más frecuente en hombres, y es la segunda causa de mortalidad por cáncer en varones después del cáncer pulmonar en EEUU. La incidencia de esta patología se ha incrementado, y puede atribuirse a la introducción del despistaje a través del examen digital rectal (EDR), y el dosaje sérico de APE para el diagnóstico de tumores pequeños en hombres asintomáticos [1; 8; 13; 14; 15].

Gann y col [16] señalan que los únicos factores de riesgo establecidos para el CP son la edad, grupo étnico / racial y la historia familiar. El riesgo de CP se incrementa gradualmente después de los 55 años y alcanza su pico máximo a los 70 - 74 años, siendo la edad promedio al diagnóstico de 72 años. Los hombres de raza negra presentan una mayor morbimortalidad para el CP en comparación con los de raza blanca. Este dato sigue siendo

contradictorio ya que esta diferencia se puede explicar por otras variables (estado socio-económico) y no por una diferencia biológica en estos grupos raciales. Se ha establecido que los hombres con parientes de primer grado con CP presentan mayor riesgo de presentar esta neoplasia [16].

Estudios recientes, han identificado modelos familiares de CP consistente en mutaciones genéticas que confieren un modelo de herencia Mendeliano, pero explican no mas del 10% de todos los casos del CP [16].

Cabe remarcar que las explicaciones biológicas pueden involucrar factores genéticos, medioambientales, o una interacción entre ambos, particularmente factores que actúan alterando el equilibrio de hormonas masculinas. Existe cierta evidencia para considerar a las dietas ricas en grasas y ciertas hormonas endógenas como factores de riesgo para CP pero aún se encuentran en fase de estudio [16].

DIAGNÓSTICO DEL CANCER DE PROSTATA

El CP tiene un patrón de crecimiento lento y relativamente indolente durante varios años. Los pacientes con CP localizados en la próstata por lo general son completamente asintomáticos [17]. Los pacientes con estadios avanzados también pueden cursar libre de síntomas o presentarse con síntomas locales urinarios (dificultad para iniciar la micción, hematuria, irritación) o sistémicos (perdida de peso, edemas, dolor óseo) [18]. Los

pacientes con metástasis ósea inicialmente pueden ser asintomáticos, pero a medida que progresa la enfermedad la mayoría de los pacientes presentan síntomas que van desde dolor óseo a fracturas patológicas. El volumen de tumor y sitio de metástasis ósea han demostrado ser determinantes para la severidad del cuadro y pronóstico de estos pacientes [19].

Aunque existen varios métodos para efectuar el despistaje del CP, hay mucha controversia al respecto. No existe consenso respecto al tratamiento óptimo de la enfermedad en estadio inicial, y el coste económico podría ser excesivamente elevado [13; 17; 18].

Ante la sospecha de CP se realiza el diagnóstico tomando en cuenta las características clínicas de la próstata obtenidas mediante el examen digital rectal (EDR), y los valores séricos del Antígeno Prostático Específico (APE) en una primera instancia. La ultrasonografía transrectal (USTR), y la biopsia transrectal bajo control ecográfico de la próstata confirman el diagnóstico y son de ayuda en la evolución posterior de estos pacientes [1; 12; 17; 20].

EXAMEN DIGITAL RECTAL (EDR)

El EDR es un procedimiento diagnóstico relativamente no invasivo, de fácil acceso y realización por el personal médico, sin embargo, su efectividad depende de la habilidad y experiencia del examinador. A partir del uso del APE, el EDR raramente se propone como única modalidad de

despistaje. Diversos estudios han establecido que el EDR tiene un pobre valor predictivo para el CP si el PSA está en niveles muy bajos y que no existe ninguna relación entre el EDR rutinario y la presencia de CP metastásico [12].

El grado de anormalidad encontrado al EDR correlaciona con el valor predictivo positivo [21], pero tiene sus limitaciones debido a la falta de sensibilidad y de especificidad [22]. Brawer demostró que de las lesiones sospechosas de malignidad al examen clínico, sólo el 39% eran positivas para carcinoma, lo cual demostraba la falta de especificidad del EDR [23].

Algunas investigaciones adicionales informaron una alta proporción de enfermedad clínicamente localizada cuando el CP se descubre por el EDR rutinario [24], mientras otros informaron que con el EDR anual, se localizan sólo 20% de casos. Por otro lado, se ha informado que 25% de hombres que presentan enfermedad metastásica tenían un DRE normal [25].

Cuando los datos del EDR, se combinan con el APE y la USTR, para la detección del CP, se logra detectar porcentajes superiores al 60% en estos pacientes [26; 27; 28; 29].

El valor del DRE se usa en combinación con el PSA [1; 12; 17; 18; 20].

La Sociedad Americana de Cáncer y la Asociación Americana de Urología

recomiendan que el EDR y APE se realicen anualmente de forma rutinaria en hombres mayores de 50 años para el despistaje de CP. En hombres con factores de riesgo (raza negra, parientes de primer grado con CP) estos procedimientos deben realizarse a los 40 a 45 años de edad [1; 17; 30].

ANTIGENO PROSTATICO ESPECÍFICO (APE)

La molécula de APE es una glicoproteína de cadena única, con 237 aminoácidos y un peso molecular de 28430 Dalton. El APE es sintetizado en el epitelio ductal y los acinos prostáticos y se localiza en gránulos citoplasmáticos de las células secretorias de la glándula prostática; y también es expresado en el tejido prostático neoplásico. Los CP expresan más APE por gramo de tejido que el tejido prostático normal o hiperplásico. Además, el tejido neoplásico puede romper la barrera hemática, aumentando el APE sérico [22; 31; 32].

El dosaje sérico del APE es la prueba no invasiva más sensible disponible para el descubrimiento temprano del CP. El dosaje de APE es utilizado en el despistaje del CP, aunque su utilidad para este propósito es polémica debido a que varias otras condiciones pueden elevar el APE sérico, tales como prostatitis, infarto prostático, retención urinaria aguda, eyaculación y la hiperplasia benigna de próstata. La resección transuretral, biopsia con aguja de este órgano aumentan de manera significativa los niveles séricos del APE manteniéndose hasta 6 semanas después del procedimiento [15; 22; 33].

La incidencia de cáncer de la próstata en los EE.UU. ha sufrido los cambios dramáticos e inauditos en los últimos años. El despistaje en el suero del APE ha llevado a un incremento significativo en la incidencia informada. Actualmente existen múltiples técnicas de laboratorio para la medición del APE sérico. Una concentración sérica mayor de 4 ng/ml es considerado anormal en la mayoría casos [14]. Para el punto de corte de 4 ng/ml, la sensibilidad del APE total fluctúa en el rango de 68-80% y tiene una especificidad del 25-30%. La concentración sérica del APE aumenta anualmente en todos los hombres mayores de 40 años sin evidencia de CP; tomando en cuenta esta afirmación, los rangos basados en la edad del paciente resultan apropiados para mejorar la especificidad y el valor predictivo positivo [13; 14; 22; 31].

Un estudio realizado en el Hospital Cayetano Heredia reporta para un EDR anormal una sensibilidad de 0.87, una especificidad de 0.35, un VPP de 0.65 y un VPN de 0.66; para el dosaje sérico del APE anormal (>4ng/ml) la sensibilidad fue de 0.96, la especificidad de 0.3, el VPP de 0.65 y el VPN de 0.83; para ambas pruebas consideradas como anormales la sensibilidad fue de 0.95, la especificidad de 0.65, el VPP de 0.76 y el VPN de 0.73 [34].

Hoy en día el APE es considerado el mejor marcador tumoral para el seguimiento y el monitoreo del CP, asignándosele también un valor

pronóstico [35]. Inicialmente se consideró que el APE era producido exclusivamente por la próstata, ahora se sabe que también es secretado (aunque en pequeñas proporciones) por la mama y por las glándulas salivales [36; 37]. Su tiempo de vida media sérica es de 1–2 días. El APE puede predecir ocurrencia de metástasis a ganglios linfáticos [38] y se correlaciona con el volumen y grado tumoral así como con el estadio patológico de la enfermedad [39; 40].

La elección del nivel de corte de APE es importante y debe garantizar una adecuada sensibilidad y un máximo de especificidad. Los resultados más inciertos se sitúan entre 4 y 10 ng/ml; debido a esto se han diseñado diferentes estrategias para establecer un diagnóstico adecuado. El 80% de pacientes con estos niveles tienen biopsias negativas; y aproximadamente el 20% de ellos tienen CP [41].

El valor predictivo positivo del APE para la detección del CP oscila entre 17 a 64%. Este valor es dependiente de la concentración sérica del APE. Valores de APE entre 4 a 10 ng/mL tienen VPP de 21 a 22%, mientras que para valores de APE mayores a 10 ng/mL el VPP fluctúa de 42 a 64% [42]. Valores de APE entre 4.1 a 10.0 ng/mL en el momento de diagnóstico de CP incrementan la probabilidad de encontrar un tumor intraprostático mayor de 0.5mm, pero no se puede definir si pueda existir extensión extracapsular de la neoplasia, sin embargo, un APE mayor que 10.0 ng/mL

aumenta la probabilidad de encontrar CP con extensión extraprostática [43; 44].

La elevación del APE, como dato aislado, no puede distinguir con precisión total entre enfermedad neoplásica y benigna. La sensibilidad del APE puede variar entre el 57 y 79% y la especificidad del 59 al 68% debido a la superposición que puede presentarse entre el CP y la hipertrofia prostática benigna [45].

Se han adicionado nuevos elementos de ayuda diagnóstica, como la densidad del APE y la velocidad del APE con la finalidad de mejorar la especificidad de este marcador. La densidad del APE propuesta por Benson [46], se refiere al valor obtenido de dividir el APE sobre el volumen en centímetros cúbicos de la próstata calculado por ecografía. Con la densidad del APE se busca establecer el riesgo de tener cáncer en pacientes con niveles de APE elevados mayores de 4ng/ml y diferenciar la HPB del CP. La densidad del APE no demuestra utilidad en pacientes con APE menores de 4 ng/ml y tacto rectal normal. La densidad del APE no aporta datos adicionales en pacientes con APE mayores de 20 ng/ml, pues el 65% de éstos tendrán cáncer de próstata. Para pacientes con APE entre 10 y 20 ng/ml e hiperplasia benigna concomitante, se recomienda un seguimiento especializado efectuando tacto rectal y APE seriado en caso que la densidad sea menor a 0.15; sin embargo, si la densidad es mayor de 0.15, se sugiere efectuar hacer biopsia guiada por ecografía [46].

La velocidad del APE se refiere al cambio de éste marcador en el tiempo. Carter y colaboradores [47] demostraron en un estudio retrospectivo una diferencia significativa entre la tasa de cambio del APE entre los grupos con CP, la cual era mayor que la del grupo de pacientes HPB y ésta a su vez mayor que la del grupo control. El incremento del PSA en el grupo con cáncer fue exponencial. Estos autores determinaron que velocidades de PSA mayores de 0,75ng/ml/ por año, coinciden con una identificación correcta de los sujetos con cáncer (sensibilidad del 72%) y una correcta identificación de personas con HPB (especificidad del 90%). Hallazgos similares han sido reportados por Osterling y otros autores, aunque el primero recomienda una toma de tres valores para disminuir el error que puede producir la variabilidad normal del PSA [48; 49; 50].

Con la utilización del APE libre y su índice (APE libre / APE total), se ha logrado mejorar la sensibilidad y especificidad en el despistaje del CP, evitando así biopsias innecesarias en 13 – 46% de los casos. El APE libre y el APE unido a la antitripsina son dosables. La proporción de APE libre es menor en pacientes con cáncer de próstata que en aquellos con HPB. La utilidad clínica del APE libre es demostrable en pacientes con APE entre 4 y 10 ng/ml. Diversos estudios determinan que el punto de corte de la relación entre el APE libre y total debe ser menor de 20, aumentando la sensibilidad de este estudio para la detección del cáncer de próstata en aquellos pacientes en quienes el APE total se encuentra entre 4

y 10 ng/ml [51; 52;]. Sin embargo, ninguna de estas modificaciones en la medición del APE ha demostrado ser superior al dosaje sérico del APE en la práctica clínica [49; 50; 51; 52; 53; 54; 55].

BIOPSIA PROSTATICA

La biopsia de la próstata sigue siendo el examen definitivo para el diagnóstico de CP. La biopsia de la próstata normalmente se efectúa con ayuda de la ultrasonografía transrectal (USTR), punzando no menos de seis zonas prostáticas las cuales se harán dividiendo a la glándula en base, centro y vértice, tanto del lado derecho como del izquierdo. Si el resultado de la biopsia es negativo, el manejo será de manera conservadora; se efectuará EDR con dosaje de APE anualmente. Se repite la biopsia cuando existe elevación del APE en proporciones anormales (>0.8 ng /mL /año) o si los resultados del EDR muestran nuevas nodulaciones o induraciones. Los adenocarcinomas constituyen la inmensa mayoría de los CP (95%). Un total de 70% de adenocarcinomas de la próstata ocurre en la zona periférica, 20% en la zona de transición, y aproximadamente 10% en la zona central [56].

El examen microscópico del CP nos muestra distintos aspectos que se han correlacionado con la agresividad del tumor. El grado histológico en el cáncer de próstata es la variable clínica más valiosa para predecir su evolución. El grado del tumor es entonces, un sistema para apreciar la diferenciación de las células tumorales, de tal manera que, cuanto más indiferenciadas son éstas, más agresivo es el cáncer [57]. Las células con

aparición cercanas a lo normal son bien diferenciados y generalmente son de crecimiento lento. Las neoplasias prostáticas cuyas células se desorganizan totalmente son pobremente diferenciadas, y generalmente éstas son más agresivas. El sistema de graduación histológica desarrollado por Gleason es el más utilizado y proporciona información sobre la fase clínica y el pronóstico de la enfermedad [58].

En este sistema se asignan 2 valores en base al grado de diferenciación celular que van de 1 a 5, siendo el grado 5 el más agresivo. El primer valor es asignado al grado que predomina mayoritariamente (mayor del 50%). El segundo valor se asigna al segundo patrón predominante (tiene que ser menor de 50% pero al menos 5%). Con la sumatoria de ambos valores se consigna el puntaje de Gleason, que va de 2 a 10. Tumores con Gleason de 6 tienen poca agresividad y aquellos con un Gleason de 7 ó más son tumores agresivos. Tumores con puntajes 1, 2 y 3 tienen pocas probabilidades de metástasis, pero es frecuente con valores de 4 - 5 y más. Es importante analizar ambos valores asignados a un determinado tumor, y no solamente el puntaje final. De tal manera, que $3 + 3 = 6$ es un tumor con un puntaje de Gleason favorable, mientras que tumores con puntajes de $4 + 2 = 6$ ó $2 + 4 = 6$ no tienen necesariamente un pronóstico favorable [17; 59; 60].

La escala de Gleason se correlaciona con el tamaño del tumor, grado de diferenciación celular, mortalidad, metástasis (principalmente ósea),

valores de APE, y fase clínica de la enfermedad. El riesgo de metástasis con un puntaje de Gleason > 4 es de 20 a 45%. Pero su mayor valor predictivo se da cuando la muestra se realiza después de la prostatectomía e infiere valor en el manejo posterior del CP [58; 61].

El pronóstico de los pacientes con CP y su supervivencia dependen de la edad del paciente al diagnóstico, estado global de salud, grado histológico del tumor, y niveles séricos del APE. Entre los pacientes con CP clínicamente localizados, aquellos con un puntaje de Gleason bajo (2-4) tiene un reducido riesgo de progresión de enfermedad a 15 años (4%-7%); y sin tener en cuenta su edad al momento del diagnóstico. Aquellos con tumores indiferenciados (Gleason 8 -10) tienen un riesgo mayor de muerte por CP que por cualquier otra causa; incluso cuando el cáncer se diagnostica en la octava década de vida. Un varón en la quinta década de la vida con un tumor localizado y con puntaje de Gleason 8-10, tiene 87% riesgo de muerte por CP a 15 años [58; 61].

GAMMAGRAFÍA OSEA

Se ha establecido que el 40% de pacientes con CP tienen metástasis ósea (MO) al momento del diagnóstico [55] y que el 84% de pacientes tienen compromiso óseo en la autopsia [62], habiéndose sugerido inicialmente a la GO como procedimiento de rutina para establecer el estadiaje en pacientes recién diagnosticados y efectuar el monitoreo de la enfermedad [63; 64; 65]. Sin embargo este procedimiento de forma rutinaria puede no

costo efectivo y ser innecesario [66]. Se ha establecido que la GO correlaciona con la supervivencia [67; 68] y es útil para evaluar pacientes con nueva sintomatología y observar respuesta al tratamiento con quimioterapia [69]. Soloway [70] ha descrito en 1988 un índice de clasificación cuantitativo de las metástasis óseas producidas por el CP, considerándose índice cero al paciente que no presenta metástasis ósea; índice uno a aquel que presenta hasta 5 focos de metástasis; índice dos, al que presenta entre 6 y 24 focos; índice tres entre 25 focos y menos del 75% del esqueleto axial o pelvis; e índice cuatro, también denominado “superscan” si más del 75 % del esqueleto axial y de pelvis están comprometidos, y existe ausencia de visualización de las siluetas renales.

La gammagrafía ósea es el método más sensible para detectar metástasis ósea en pacientes con CP [17]. El APE es el parámetro que mejor correlaciona con el resultado de la GO, observándose que los pacientes con CP recién diagnosticados y APE de 10 ng/ml o menor, presentan una probabilidad de metástasis ósea menor al 1.5% [71].

1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

En el Perú encontramos pocos datos epidemiológicos sobre esta enfermedad, lo que sumado al probable inadecuado diagnóstico del CP en manos de facultativos no especializados, y otros diversos factores que influyen en el resultado final, hacen que esta enfermedad esté probablemente subdiagnosticada. El diagnóstico tardío de CP impide un tratamiento oportuno y precoz afectando el pronóstico del CP y la calidad de vida de los pacientes.

Los niveles séricos de APE y el puntaje de Gleason son utilizados en otros países con la finalidad de establecer un pronóstico en la predicción de metástasis ósea de pacientes con CP; sin embargo, estos elementos pierden su valor en estadios avanzados de la enfermedad donde incluso pueden presentar valores normales.

La gammagrafía ósea es la técnica de elección para la detección de metástasis en pacientes con CP, aunque algunos autores sugieren que niveles plasmáticos no elevados de APE, y/o un puntaje de Gleason bajo podría hacer innecesaria la realización de GO para la detección de metástasis [9]. Inclusive se puede observar una proporción de pacientes con metástasis ósea con valores normales de APE [10].

El objetivo del presente estudio es observar cual es la relación del nivel sérico del APE y el puntaje de Gleason con la Gammagrafía

Ósea en la detección de metástasis ósea en pacientes con CP y así determinar el valor diagnóstico de estas pruebas en los pacientes procedentes del servicio de Urología del INEN. Adicionalmente se desea evaluar si en esta población la indicación de GO puede ser omitida en función de los niveles de APE y/o el puntaje de Gleason.

1.4. FORMULACIÓN DE OBJETIVOS

1.4.1. OBJETIVOS GENERALES

- Determinar la relación del dosaje sérico del antígeno prostático específico y el puntaje de Gleason con la gammagrafía ósea para la detección de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata del Centro de Medicina Nuclear IPEN-INEN de 1993 a 1995.

1.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar en la muestra seleccionada la distribución del cáncer de próstata según grupo etáreo, puntaje de Gleason, niveles séricos de APE, y gammagrafía ósea.
- Determinar la proporción de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata con la gammagrafía ósea según el índice de Soloway en la muestra seleccionada.
- Determinar el punto de corte con mejor rendimiento diagnóstico para el antígeno prostático específico y puntaje de Gleason para la

determinación de metástasis ósea, con los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo respectivamente.

- Determinar la relación de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata según gammagrafía ósea con el antígeno prostático específico y el puntaje de Gleason.

2. METODOLOGIA

2.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Es un estudio de serie de casos, de tipo retrospectivo.

2.2. HIPÓTESIS Y VARIABLES

2.2.1. HIPÓTESIS

Niveles plasmáticos bajos de APE y/o un puntaje de Gleason bajo no descartan la existencia de metástasis óseas detectables mediante GO en los pacientes con Cáncer de Próstata que acudieron al Centro de Medicina Nuclear IPEN-INEN entre 1993 a 1995.

2.2.2. VARIABLES

2.2.2.1. VARIABLE INDEPENDIENTE

- Metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata:

Se evaluó la existencia de metástasis ósea según los datos obtenidos por gammagrafía ósea, la cual es la “prueba de oro”.

2.2.2.2. VARIABLE DEPENDIENTE

- Gammagrafía ósea

En base al índice de Soloway asignándole una escala de 0 a 4, en base a la extensión de la metástasis ósea.

➤ **Antígeno prostático específico**

Variable cuantitativa que se obtuvo en base a la medición del nivel sérico del APE.

➤ **Puntaje de Gleason**

Valor que se obtuvo por biopsia transrectal dirigida con ecografía en los pacientes.

2.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y MUESTRA

2.3.1. ÁREA DE ESTUDIO

La investigación se llevó a cabo en el Centro de Medicina Nuclear IPEN - INEN Lima, donde acuden pacientes con diagnóstico de CP para la realización de exámenes auxiliares, entre ellos gammagrafía ósea.

2.3.2. POBLACIÓN

La población atendida en el Servicio de Urología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) Lima, de enero de 1993 a diciembre de 1995 diagnosticados de cáncer de próstata conforma nuestra población objetivo.

2.3.3. MUESTRA

El marco muestral estuvo constituido por los pacientes atendidos en el Servicio de Urología del Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN). La unidad de muestreo, fueron los pacientes con

diagnóstico de cáncer de próstata. La unidad de información la constituye los datos de historia clínica de los pacientes, y la unidad de análisis la conforman los pacientes con cáncer de próstata confirmados histológicamente y que fueron remitidos al Centro de Medicina Nuclear IPEN - INEN para la realización del dosaje sérico de APE y gammagrafía ósea.

2.3.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

2.3.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata confirmado histológicamente, los cuales se estratificaran en base al resultado de la biopsia.
- Pacientes que cuenten con dosaje sérico de APE y gammagrafía ósea estratificados por índice de Soloway.

2.3.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diagnóstico de otra neoplasia previa al diagnóstico de cáncer de próstata. Tratamiento médico o radioterapéutico previo al dosaje de APE y gammagrafía ósea.
- Tiempo mayor de 30 días entre el diagnóstico de cáncer de próstata confirmado por biopsia, dosaje sérico de APE y gammagrafía ósea.
- Informe anatomopatológico, dosaje sérico de APE o gammagrafía ósea realizado en otra institución.
- Pacientes en los cuales los datos fueron incompletos.

Durante enero de 1993 a diciembre de 1995 se captaron un total de 300 pacientes con diagnóstico de CP, remitidos por el Servicio de Urología del INEN, de los cuales sólo 165 pacientes cumplieron con todos los criterios de inclusión y exclusión. La población excluida fueron 135 pacientes con cáncer de próstata, con edad promedio de $75,3 \pm 8,2$ años y rango de 50 a 86 años; 85 de 135 habían recibido radioterapia previa a los exámenes y en 96 de 135 de estos el dosaje de APE y la gammagrafía ósea fueron realizados en intervalo mayor a 30 días.

2.4. PROCEDIMIENTOS

2.4.1. RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos fueron recolectados en una ficha especialmente diseñada para el propósito del estudio utilizando como fuente de datos las historias clínicas, y los sobres con las gammagrafias óseas. La ficha constó de cuatro ítems relacionados a cada parámetro diagnóstico utilizado en el estudio.

Todos los pacientes con cáncer de próstata contaban con evaluación histológica mediante puntaje de Gleason, dosaje sérico de APE en ng/ml y finalmente gammagrafía ósea con su índice de Soloway respectivo.

Todos estos valores fueron almacenados en una computadora Pentium III, mediante el programa Epi 6.04 y SPSS11.0 para su posterior análisis estadístico.

2.4.2. TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA

2.4.2.1. BIOPSIA DE PRÓSTATA

La biopsia transrectal se llevó a cabo mediante la técnica de punción transrectal, dirigida por ecografía; el esquema de biopsias requirió como mínimo seis muestras. Las muestras posteriormente fueron evaluadas mediante el puntaje de Gleason resultante de la suma de los dos patrones histológicamente más comunes.

2.4.2.2. DOSAJE SÉRICO DE APE

Este dosaje se llevó a cabo mediante técnica inmunoradiométrica (IRMA) con un kit comercial catalogo PSA-RIACT fabricado por CIS biointernational (Francia). Este kit se basa en el principio de la técnica “sándwich” en fase sólida. Utiliza dos anticuerpos monoclonales contra dos puntos antigénicos distintos del APE. El primero de estos es fijado a la fase sólida (tubo recubierto) y el segundo marcado con I^{125} se utiliza como trazador.

2.4.2.3. Gammagrafía Ósea

Se efectuó administrando endovenosamente AMD (metildifosfonato) marcado con 20 - 25 mCi (720-925 MBq) de Tecnecio 99m; luego de 2.5 horas se procedió a la adquisición de imágenes. Se realizaron vistas de cuerpo entero anterior y posterior en una cámara SPECT modelo E. CAM marca Siemens. En algunos pacientes la adquisición de imágenes fue hecha en una cámara modelo Maxi Camera General Electric USA, obteniéndose nueve segmentos corporales.

2.4.3. Analisis Estadístico.

Los resultados se expresan en línea general de la siguiente manera: se construyeron tablas de frecuencia para cada variable del estudio, las variables cuantitativas se expresaron mediante media \pm desviación estándar, y las cualitativas como proporciones (porcentajes). La comprobación de proporciones se realizó mediante el test de Chi-cuadrado (χ^2). La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, y el valor predictivo negativo para distintos puntos de corte de APE e índice de Gleason se realizaron mediante tablas de contingencia. Se consideraron como estadísticamente significativas las asociaciones con un nivel de $p < 0,05$.

2.5. CONSIDERACIONES ETICAS

El proyecto del estudio fue enviado a la Dirección de Investigación del INEN, siendo aprobado por dicha Dirección y la Comisión de Ética.

3. RESULTADOS

Durante enero de 1993 a diciembre de 1995 se evaluaron un total de 300 pacientes procedentes del Servicio de Urología del Instituto de Enfermedades Neoplásicas “Dr. Eduardo Cáceres Graziani”, con diagnóstico de CP confirmado por biopsia transrectal. Se consideraron evaluables 165 pacientes con diagnóstico de CP, que acudieron al Centro de Medicina Nuclear del IPEN-INEN para efectuarse dosaje de APE y GO.

De los 165 pacientes, la edad promedio fue de 71.27 ± 7.6 años con un rango de 48 a 90. En 84 (50.9%) pacientes con cáncer de próstata encontramos metástasis óseas al estudio de GO. Para el APE 20 ng/ml se obtuvo una sensibilidad de 0.917, una especificidad de 0.47, un VPP de 0.64 y un VPN de 0.848; para un puntaje de Gleason de 8 la sensibilidad fue de 0.595, la especificidad de 0.691, el VPP de 0.666 y el VPN de 0.622.

La posibilidad de tener una GO positiva, de acuerdo al puntaje de Gleason de 8 a más, con puntos de corte de 4, 10 y 20 ng/mL de APE sérico, mostraron una positividad que se incrementa hasta 10% para un APE de 4 ng/mL, 15 % para APE menor o igual a 10 ng/mL, y hasta 20 % para APE menor o igual a 20 ng/mL. Se observa una mejor relación del puntaje de Gleason con la gammagrafía ósea para el diagnóstico de metástasis ósea en pacientes con CP, a partir de un puntaje de 5.

Tabla N° 01

**FRECUENCIA DE CASOS DE CANCER DE PROSTATA POR EDAD
ESTRATIFICADA**

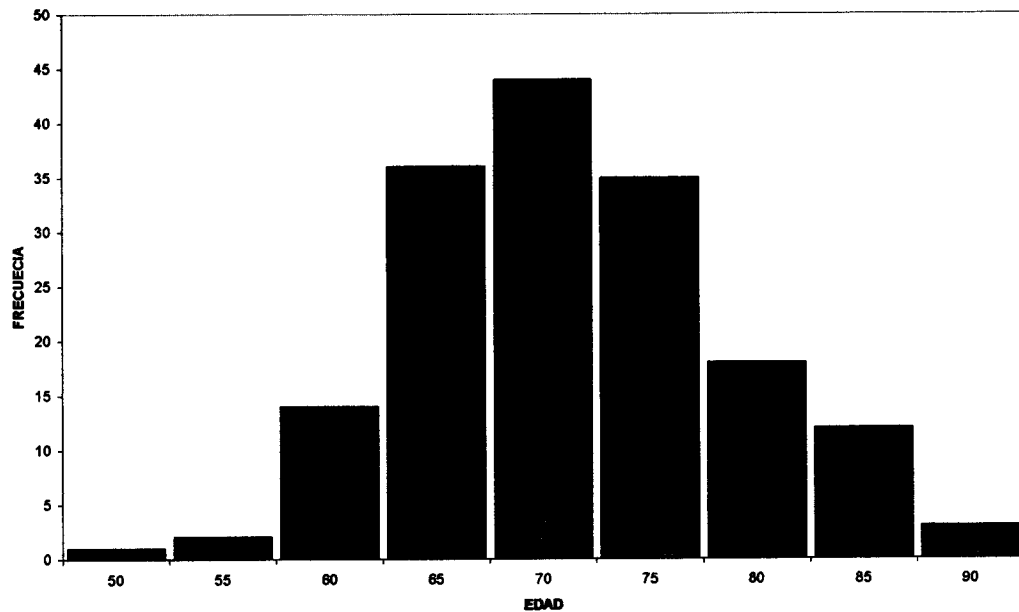
EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
48 a 59 años	5	3 %
60 a 69 años	67	40.6 %
70 a 79 años	71	43.1 %
80 a 90 años	22	13.3 %

Centro de Medicina Nuclear IPEN – INEN. Enero 1993 – Diciembre 1995

Durante el período de estudio, se seleccionaron 165 casos de Cáncer de Próstata, de los cuales, 3% eran menores de 60 años (n = 5 casos); 40.6% entre 60 a 69 años (n = 67 casos); 43.1% entre 70 a 79 años (n = 71 casos) y 13.3% mayores de 80 años de edad (n = 22 casos). Se observa en la tabla que un total de 73.7% de los casos tenían entre 60 y 79 años de edad.

Grafico N° 01

FRECUENCIA DE CASOS DE CANCER DE PROSTATA POR EDAD ESTRATIFICADA



Centro de Medicina Nuclear IPEN – INEN. Enero 1993 – Diciembre 1995

La media fue de 71.27 (error estándar de media de 0.592), la mediana de 70, y la moda de 70. La edad mínima es de 48, y la máxima de 90 (rango de 42) y una desviación estándar de $s = 7.601$.

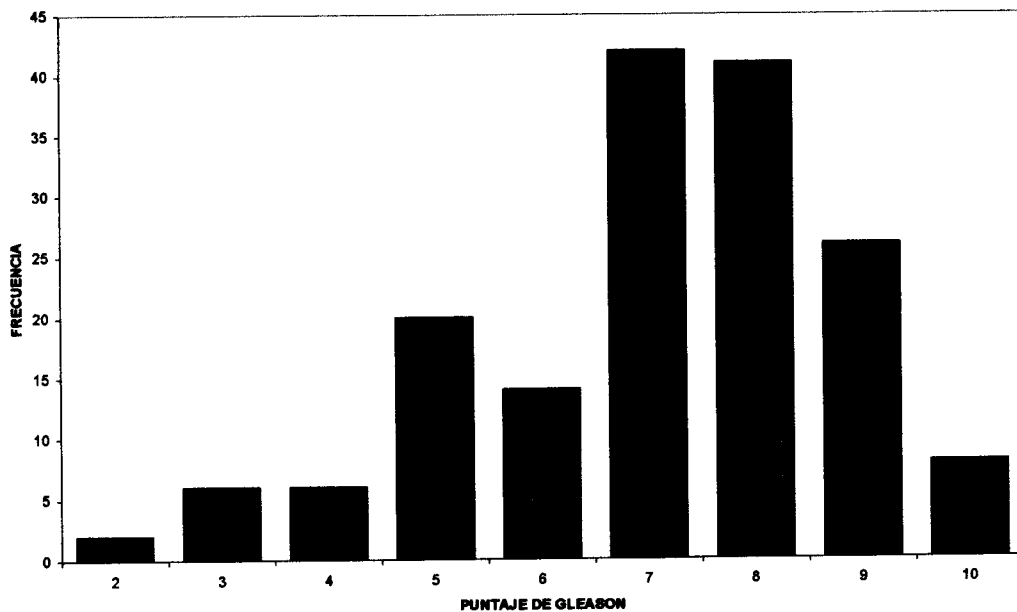
TABLA N° 02
FRECUENCIA DE CASOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA SEGÚN
PUNTAJE DE GLEASON

GLEASON	Frecuencia	Porcentaje
2	2	1.2
3	6	3.6
4	6	3.6
5	20	12.1
6	14	8.5
7	42	25.5
8	41	24.8
9	26	15.8
10	8	4.8
Total	165	100.0

Centro de Medicina Nuclear IPEN – INEN. Enero 1993 – Diciembre 1995

Todos los pacientes contaban con puntaje histológico de Gleason. De los 165 pacientes, 1.2% presentaban un puntaje de Gleason de 2 (n = 2 casos), 3.6% Gleason de 3 (n = 6 casos), 3.6% Gleason de 4 (n = 6 casos), 12.1% Gleason de 5 (n = 20 casos), 8.5% Gleason de 6 (n = 14 casos), 25.5% Gleason de 7 (n = 42 casos), 24.8% Gleason de 8 (n = 41 casos), 15.8% Gleason de 9 (n = 26 casos) y 4.8% Gleason de 10 (n = 8 casos).

GRÁFICO N° 02
FRECUENCIA DE CASOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA SEGÚN
PUNTAJE DE GLEASON



Centro de Medicina Nuclear IPEN – INEN. Enero 1993 – Diciembre 1995

El valor de la mediana es de 7, la moda con un valor de 7, y una media de 7.07. El 66,1% de los pacientes de nuestra muestra se tenían puntaje de Gleason entre 7 – 9; con un percentil 25 = 6; percentil 50 = 7 y un percentil 75 = 8.

TABLA N° 03
GRADO DE DIFERENCIACIÓN CELULAR EN BASE AL PUNTAJE
DE GLEASON

DIFERENCIACIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Bien diferenciado (G = 2, 3, 4)	14	8,5%
Medianamente diferenciado (G = 5, 6, 7)	76	46.1%
Pobrementemente diferenciado (G = 8, 9, 10)	75	45.5%

Centro de Medicina Nuclear IPEN – INEN. Enero 1993 – Diciembre 1995

Con relación al grado de diferenciación celular, 8.5% de los casos eran bien diferenciados (n = 14 casos), 46.1% medianamente diferenciados (n = 76 casos) y 45.5% pobrementemente diferenciados (n = 75 casos). El 91.5% de los pacientes de este estudio presentaron grado de diferenciación histológica medianamente o pobrementemente diferenciado.

TABLA N° 04
FRECUENCIA DE CASOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA SEGÚN
NIVELES DE APE

PSA (ng/ml)	Frecuencia	Porcentaje
0 a 4.0	15	9.1 %
4.1 a 10,0	16	9.7 %
10,1 a 20.0	15	9.1 %
20,1 a 30,0	8	4.9 %
30,1 a 40,0	5	3.0%
40,1 a 100.0	28	16.9%
100.1 o mayor	78	47.3%
TOTAL	165	100%

Centro de Medicina Nuclear IPEN – INEN. Enero 1993 – Diciembre 1995

De los 165 pacientes con Cáncer de Próstata, 9.1% presentaban un APE menor de 4.0 ng/ml (n = 15 casos), 9.7% entre 4.1 a 10.0 ng/ml (n = 16 casos), 9.1% entre 10.1 a 20.0 ng/ml (n = 15 casos), 4.9% entre 20.1 a 30.0 ng/ml (n = 8 casos), 3% entre 30.1 a 40.0 ng/ml (n = 5 casos), 16.9% entre 40.1 a 100.0 ng/ml (n = 28 casos) y 47.3% valor mayor de 100.0 ng/ml (n = 78 casos). Un total de 18.8% de los pacientes presentó un APE menor de 10.0 ng/ml, 14% con un APE entre 10.1 y 20.0 ng/ml. La mediana fue de 90.7, la media de 394.12, con una distribución asimétrica. El valor mínimo de 0.1 y máximo de 10540.0 (rango =

10539.9). Percentil 25 = 15.650 ng/ml, Percentil 50 = 90.700 ng/ml y Percentil 75 = 275.850 ng/ml. 15 casos (9.1%) presentaron un APE mayor de 1000 ng/ml.

TABLA N° 05

**FRECUENCIA DE CASOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA SEGÚN ÍNDICE
DE SOLOWAY POR GAMMAGRAFÍA ÓSEA**

Índice de Soloway	Frecuencia	Porcentaje
0	81	49.1%
1	9	5.5%
2	17	10.3%
3	24	14.5%
4	34	20.6%

Centro de Medicina Nuclear IPEN – INEN. Enero 1993 – Diciembre 1995

La distribución de los pacientes según el índice de Soloway fue de 49.1% con un Soloway 0 (n = 81 casos), 5.5% con Soloway 1 (n = 9 casos), 10.3% con Soloway 2 (n = 17 casos), 14.5% con Soloway 3 (n = 24 casos) y 20.6% con Soloway de 4 o superscan (n = 34 casos). Un total de 50.9% (n = 84 casos) de los casos presentaban un índice de Soloway positivo para metástasis ósea. No se reportaron gammagrafías dudosas.

TABLA N° 06**RELACIÓN DEL GRADO CITOLÓGICO SEGÚN PUNTAJE DE
GLEASON Y RESULTADO DE LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA**

GLEASON	GO + Metástasis	GO - Metástasis	Total
Bajo	2	12	14
Medio	32	44	76
Alto	50	25	75
Total	84	81	165

Centro de Medicina Nuclear IPEN – INEN. Enero 1993 – Diciembre 1995

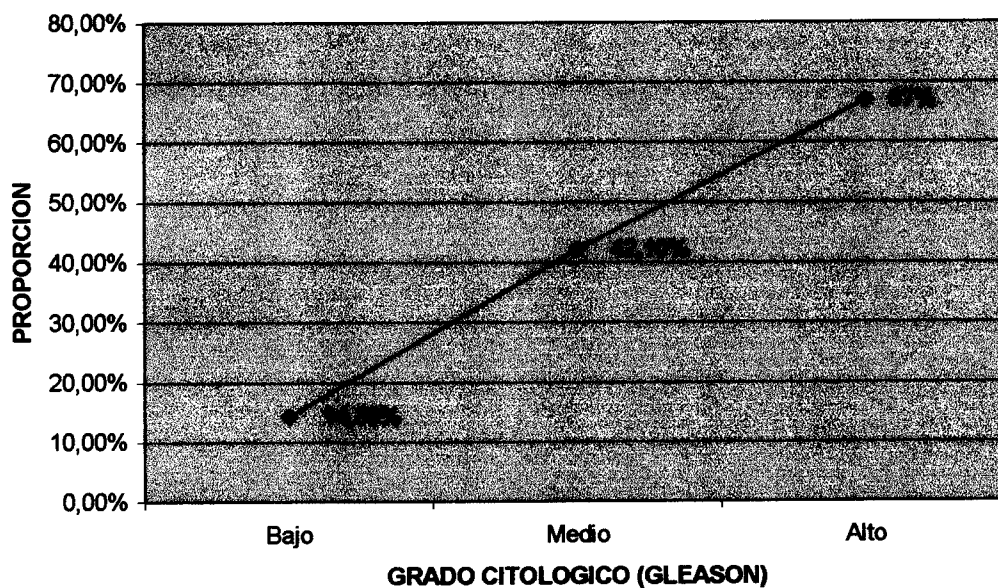
$$\chi^2 = 17.32$$

$$p = 0.00017$$

Se observó un incremento estadísticamente significativo de la proporción de pacientes con metástasis en la GO a mayor estadio citológico según el puntaje de Gleason. De los pacientes con metástasis, el 2.4% (n = 2 casos), 38.1% (n = 32 casos) y 59.6% (n = 50 casos) presentaron un grado bajo, medio y alto respectivamente (p = 0.00017). El 91.5% de los pacientes presentaron grados de diferenciación celular medio y alto independientemente de la existencia de metástasis.

GRAFICO Nº 03

RELACIÓN DEL GRADO CITOLÓGICO SEGÚN PUNTAJE DE GLEASON Y RESULTADO DE LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA



Centro de Medicina Nuclear IPEN – INEN. Enero 1993 – Diciembre 1995

Pacientes con grado de diferenciación celular bajo presentaron metástasis ósea en una proporción de 14.3%, los de grado medio 40.1% y los de grado alto 67% respectivamente. La existencia de metástasis presenta una relación directamente proporcional con el grado de diferenciación celular.

TABLA Nº 07
RELACIÓN DEL APE Y RESULTADO DE LA GAMMAGRAFÍA
ÓSEA

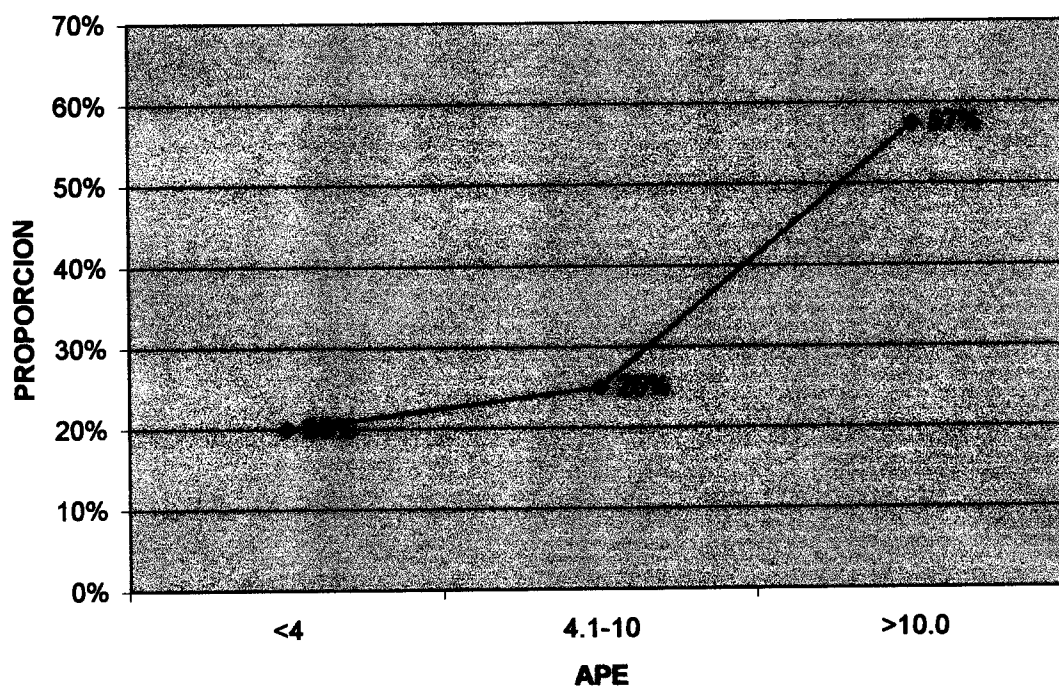
APE (ng/ml)	GO + Metástasis	GO - Metástasis	TOTAL
0 a 4.0	3	12	15
4.1 a 10,0	4	12	16
> 10.0	77	57	134
TOTAL	84	81	165

Centro de Medicina Nuclear IPEN – INEN. Enero 1993 – Diciembre 1995

Con respecto a la presencia de metástasis en relación con el APE, 3.57% (n = 3 casos), 4.76% (n = 4 casos) y 46.67% (n = 77 casos), de los pacientes presentaban metástasis para un APE menor de 4.0 ng/ml, de 4.1 a 10.0 ng/ml, y mayor de 10.0 ng/ml respectivamente. Siete de treintiun pacientes tuvieron metástasis ósea con un APE menor de 10 ng/ml. La mayoría de los pacientes (71 de 106) que tuvieron APE mayor de 40 ng/ml, presentaron metástasis ósea.

GRAFICO N° 04

RELACIÓN DEL APE Y EL RESULTADO DE LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA

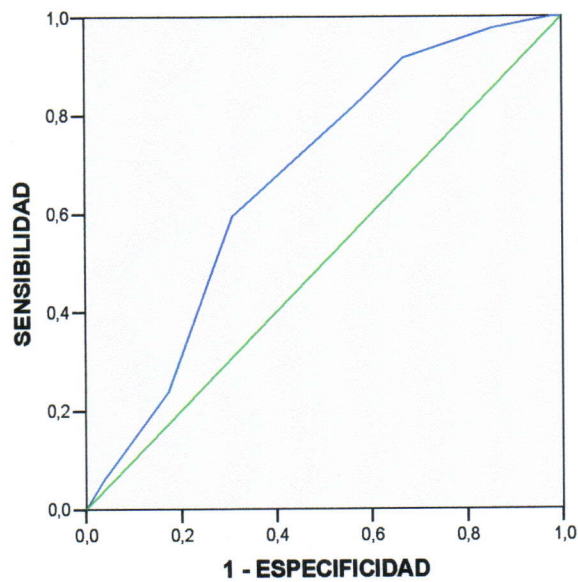


Centro de Medicina Nuclear IPEN – INEN. Enero 1993 – Diciembre 1995

Con respecto al punto de corte del APE; los pacientes con valores de 0 - 4, de 4.1 - 10 y mayor de 10.0 presentaron metástasis óseas en proporciones de 20%, 25% y 57% respectivamente.

GRAFICO N° 05

CURVA R.O.C. DEL PUNTAJE DE GLEASON EN DISTINTOS PUNTOS DE CORTE PARA PREDECIR LA PRESENCIA DE METÁSTASIS OSEA



Centro de Medicina Nuclear IPEN – INEN. Enero 1993 – Diciembre 1995

El área dentro de la curva = 0.669, con un error estándar de 0.42. El rendimiento diagnóstico óptimo por curva R.O.C. se obtuvo en los pacientes con un Puntaje de Gleason de 8, con una sensibilidad de 59.5%, y una especificidad de 69.1%.

TABLA N° 08**PUNTAJE DE GLEASON Y PRESENCIA DE METÁSTASIS OSEA**

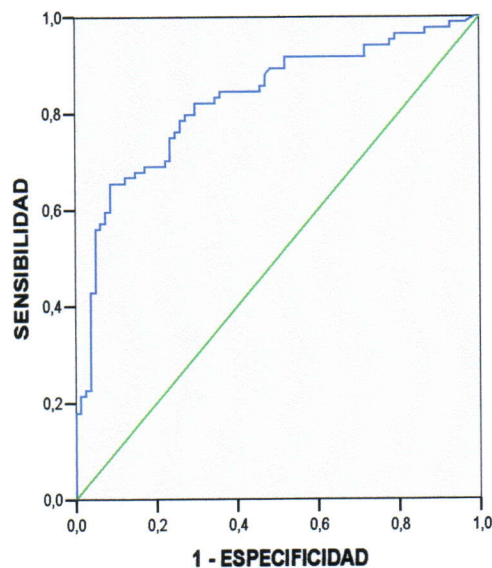
GLEASON	GO + Metástasis	GO - Metástasis	TOTAL
8-9-10	50	25	75
2-3-4-5-6-7	34	56	90
TOTAL	84	81	165

Centro de Medicina Nuclear IPEN – INEN. Enero 1993 – Diciembre 1995

Para un valor del puntaje de Gleason de 8, se obtiene una sensibilidad de 59.5%, especificidad de 69.1%, valor predictivo positivo de 66.67% y un valor predictivo negativo de 62.22%.

GRAFICO N° 06

CURVA R.O.C. DEL APE EN DISTINTOS PUNTOS DE CORTE PARA PREDECIR LA PRESENCIA DE METASTASIS OSEA



Centro de Medicina Nuclear IPEN – INEN. Enero 1993 – Diciembre 1995

El área dentro de la curva = 0.828, con un error estándar de 0.33. Cuando se toma de referencia el valor de APE de 20 ng/ml, la sensibilidad es de 91.7% y la especificidad de 48.1%. El punto de corte donde el rendimiento diagnóstico resulta ser óptimo de acuerdo a la curva R.O.C. se obtuvo en aquellos pacientes con un valor de APE de 105 ng/ml, obteniéndose una sensibilidad de 69% y una especificidad de 82.7%.

TABLA N° 09
APE CON PUNTO DE CORTE EN 20 ng/ml Y PREDICCIÓN DE
METASTASIS OSEA

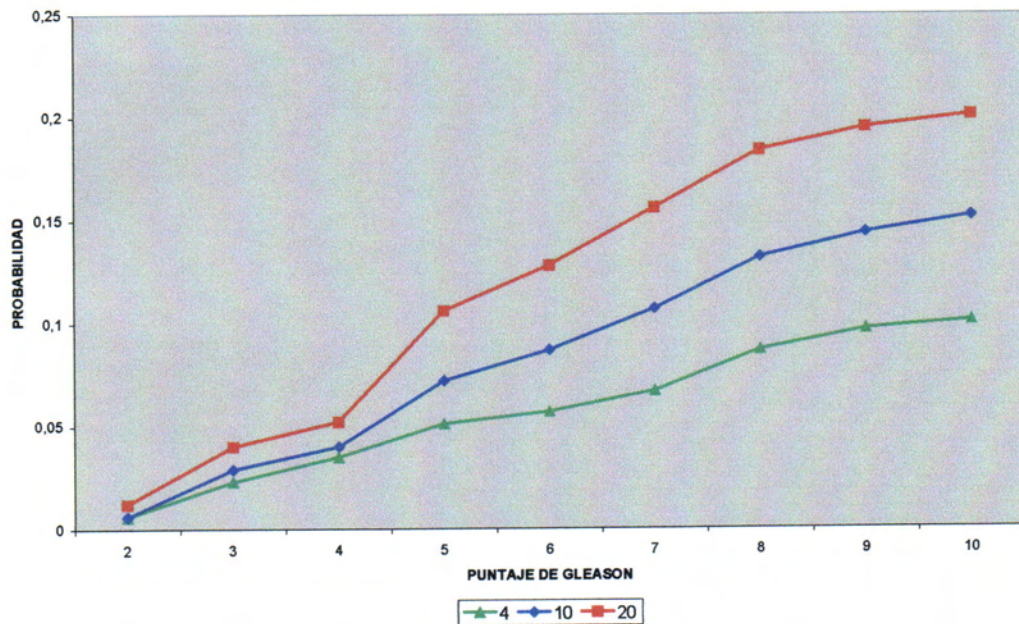
APE (ng/ml)	GO + Metástasis	GO - Metástasis	TOTAL
>20	77	42	119
<20	7	39	46
TOTAL	84	81	165

Centro de Medicina Nuclear IPEN – INEN. Enero 1993 – Diciembre 1995

Si el valor de punto de corte del APE es de 20 ng/ml; la sensibilidad es de 91.7%, la especificidad de 47%, el valor predictivo positivo de 64.7%, y el valor predictivo negativo de 84.78%.

GRAFICO N° 7

PUNTAJE DE GLEASON VS. POSITIVIDAD DE GAMMAGRAFÍA ÓSEA PARA DIFERENTES PUNTOS DE CORTE DEL APE



Centro de Medicina Nuclear IPEN – INEN. Enero 1993 – Diciembre 1995

En el Gráfico N° 8 se muestra la posibilidad de tener una gammagrafía ósea positiva, de acuerdo al puntaje de Gleason y con puntos de corte de 4, 10 y 20 ng/mL del APE sérico. Se puede apreciar que en aquellos pacientes con cáncer de próstata bien diferenciado (puntaje de Gleason menor o igual a 4), la probabilidad de desarrollar metástasis ósea es muy baja; en cambio, si la neoplasia es mediana o pobremente diferenciada, las probabilidades de positividad se incrementan hasta 10% para un APE de 4 ng/mL, 15 % para APE menor o igual a 10 ng/mL, y hasta 20 % para APE menor o igual a 20 ng/mL.

Se observa una mejor relación del puntaje de Gleason con la gammagrafía ósea para el diagnóstico de metástasis ósea en pacientes con CP, a partir de un puntaje de 5.

4. DISCUSION

El CP es la tercera neoplasia maligna más frecuente en hombres peruanos [2; 3; 4; 5]. El diagnóstico en un estadio inicial es muy importante para la estrategia terapéutica y el seguimiento [72; 73]. La GO sigue siendo la técnica de imagenología más efectiva para detectar metástasis óseas, con una tasa de falsos negativos inferior al 1% [74].

La bibliografía revisada muestra que la edad más frecuente para el diagnóstico de Cáncer de Próstata se sitúa entre los 60 y 70 años de edad. Los hallazgos en la muestra seleccionada revelaron que la edad más frecuente de aparición del evento fue entre los 65 y 75 años de edad concordando con la información disponible [73; 74].

La GO al momento del diagnóstico del CP puede ser positiva hasta en 40% de casos [62], y aunque es utilizada en el estadiaje y monitoreo de la enfermedad [64; 65; 66], se ha objetado su utilización rutinaria [67]. La probabilidad de desarrollar enfermedad metastásica durante los tres años posteriores el diagnóstico de CP es muy baja cuando el paciente presenta niveles de APE < 10 ng/ml, habiéndose sugerido que en aquellos pacientes recientemente diagnosticados de CP y con APE < 10 ng/ml, se podría prescindir de efectuar una GO basal [75; 76; 77]. Hankaas y cols. [76] en una serie de 128 pacientes, concluyen que la GO basal no es necesaria en pacientes recién diagnosticados de CP sin clínica de dolor óseo y APE menor o igual a 10 ng/ml. Rudoni y cols.

[78] en 118 pacientes con CP encontraron un valor predictivo negativo del 100% para valores de APE <10 ng/ml y del 80% para APE < 20 ng/ml. Igualmente, otros estudios han encontrado un valor predictivo de 100% para APE < 10 ng/ml [77].

Algunos autores, incluso, sugieren que la GO no es necesaria en presencia de niveles de APE inferiores a 20 ng/ml. Chybowski y cols. [79] en una serie de 521 pacientes con CP no tratado, estudiaron la correlación existente entre el resultado de la GO y el estadio clínico, grado histológico, APE, y otras determinaciones para la identificación de pacientes con metástasis óseas en su estadiaje inicial. Encontraron una correlación de todos los parámetros con los hallazgos de la GO ($p < 0,0001$), siendo el APE el parámetro más fiable para detectar metástasis óseas, con un valor predictivo negativo de 99,7% para valores inferiores a 20 ng/ml. Rydh y cols. [80] en 446 pacientes, concluyeron la no necesidad de realización de una GO basal ante tumores pequeños, bien diferenciados (estadio T1-2, grado histológico bajo) y APE < 20 ng/ml.

Sin embargo, son múltiples los autores que sugieren la necesidad de la realización de GO con niveles de APE inferiores a 20 ng/ml [77; 78] o incluso menores de 10 ng/ml. Wolff y cols. [81] en una serie de 319 pacientes recién diagnosticados de CP encontraron presencia de metástasis óseas en siete pacientes con APE < 10 ng/ml. Miller y cols.

[82], En una serie de 146 pacientes encuentran tres pacientes con APE < 4 ng/ml, dos con APE entre 4 y 10 ng/ml y cinco con APE entre 10 y 20 ng/ml, todos con GO positiva para metástasis; los valores predictivos negativos para APE < 10 ng/ml y APE < 20 ng/ml fueron 91% y 88% respectivamente, concluyendo la necesidad de realización de GO en el estadiaje inicial de estos pacientes. Lin y cols. [83] en un estudio realizado con 270 pacientes recién diagnosticados de CP, correlacionaron los niveles de APE, el número de biopsias positivas por paciente, extensión del tumor dentro de la glándula y score de Gleason con el resultado de la GO realizada a todos los pacientes. Estos autores encontraron una menor probabilidad de metástasis cuando el APE < 10, el número de biopsias positivas < 2, la localización del tumor en un solo lóbulo y un puntaje de Gleason < 6, pero ninguno de estos parámetros excluyó su existencia. Concluyeron, por tanto, que una GO basal es importante para el estadiaje inicial de la enfermedad y debería ser realizada para obtener el máximo de datos para el manejo clínico de la enfermedad. Por otra parte, en pacientes sin un estudio basal de referencia, la necesidad de procedimientos radiológicos complementarios se ve incrementada de manera importante. Asimismo, Amsellem y cols. [84] en su serie de 220 pacientes, encontraron metástasis óseas en siete (3,1%) con APE < 20 ng/ml, aconsejando la necesidad de incluir la GO en el estudio de estadiaje de CP clínicamente localizado. Nuestros hallazgos mostraron que un de 27.9% (n = 46 casos) del estudio presentaban APE > 20

ng/ml y de los cuales 15.2% (n = 7 casos) presentaron metástasis; mediante curvas R.O.C., el punto donde el APE mostró mayor rendimiento para el diagnóstico de metástasis ósea en CP fue de 105 ng/ml. Al utilizar un punto de corte del APE en 20 ng/ml, se obtiene una sensibilidad de 91.7%, especificidad de 47%, valor predictivo positivo de 64.7%, y un valor predictivo negativo de 84.78%; si tomamos en cuenta este valor en nuestra población dejaríamos escapar un porcentaje de pacientes con MO, debido a que la mayoría de los pacientes de nuestra muestra presentan estadios avanzados de enfermedad al momento del diagnóstico. Estos datos son concordantes con autores que apoyan la realización de GO a pesar de la existencia de niveles no elevados de APE [77; 78; 81; 82; 83; 84].

El puntaje de Gleason tiene alto valor pronóstico en los pacientes con CP, Lin y cols [83], encontraron que el grado histológico, la extensión del tumor, el número de biopsias positivas y APE podían predecir la existencia de metástasis óseas. Sin embargo, ninguno de estos parámetros puede ser usado para excluir totalmente la existencia de metástasis. Hallazgos similares fueron encontrados en la serie de Vijayakumar y cols [77]. Igualmente, Rudoni y cols [78] encontraron que el grado histológico no contribuía a aumentar el valor predictivo del APE en cuanto a la presencia o no de metástasis óseas.

En nuestra serie, de los pacientes con metástasis, sólo dos presentaron grado de diferenciación celular bajo. Al análisis el rendimiento diagnóstico de la GO en los distintos puntos de corte del índice de Gleason, encontramos que el punto de corte de máxima discriminación diagnóstica se sitúa en un Gleason de 8; si eligiéramos este valor para decidir el realizar o no una GO, no se diagnosticaría el 41% de los pacientes con metástasis óseas, con una sensibilidad de 59.5%, especificidad de 69.1%, valor predictivo positivo de 66.67%, y un valor predictivo negativo de 62.22%. En nuestra serie se observó una correlación lineal teniendo una mejor relación que el APE para predecir metástasis ósea. De los 165 pacientes, el 94.5 % presentaron cáncer de próstata mediana o pobremente diferenciados. En el presente estudio hemos utilizado APE a niveles de puntos de corte de 4 ng/ml, 10 ng/mL y 20 ng/mL y al relacionarlos con el puntaje de Gleason y la posibilidad de positividad de metástasis ósea, encontramos que si nos circunscribimos a los pacientes con Gleason 7 – 9, la posibilidad de aparición de GO positiva varía desde 10 a 15 y 25%. Los pacientes con Gleason < de 4 (la minoría de nuestra muestra) tienen una posibilidad mucho menor de tener GO positiva. Tomando en conjunto el APE y el puntaje de Gleason se incrementa la relación para el diagnóstico de metástasis ósea, lo que concuerda con los resultados de Wolf y col [81], Miller y col [82], Lin y col [83] y Amsellen y col [84].

5. CONCLUSIONES

A pesar de la existencia de una relación del APE y el puntaje de Gleason para el diagnóstico de metástasis ósea en pacientes con CP; concluimos que para la población estudiada en el Centro de Medicina Nuclear IPEN-INEN de 1993 a 1995, es necesaria la realización de una GO - independientemente de los valores del APE y el puntaje de Gleason – con la finalidad de diagnosticar la presencia de metástasis ósea. La sensibilidad, especificidad, valores predictivos negativos y positivos de un puntaje de Gleason mayor de 8 son bajos; e igualmente se concluye también que la especificidad y los valores predictivos positivos del APE > de 20 ng/ml son bajos.

Sólo el APE > de 20 ng/ml tiene una alta sensibilidad y altos valores predictivos negativos, por lo que puede predecir la posibilidad de tener o no metástasis ósea.

6. RECOMENDACIONES

Dentro de una apreciación global del manejo integral de estos pacientes, es fundamental la aprobación de un método de despistaje para el diagnóstico temprano de CP, consistente en el dosaje sérico de APE y examen digital rectal, además de realización de una biopsia si estos análisis fueran anormales.

Recomendamos la utilización de la Gammagrafía Ósea en pacientes con diagnóstico de CP, para el descarte de metástasis ósea, y de esta manera establecer un estadiaje más exacto del paciente, independientemente de los valores del APE y el puntaje de Gleason.

7. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on Cancer Services: Improving Outcomes in Urological Cancers. NICE, September 2002
2. Liria M, Alarcón E. Epidemiología Descriptiva de Neoplasias Malignas. INEN-Perú 1998: 70-108
3. Gálvez J: Un programa de registro de incidencia de cáncer en Lima Metropolitana, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1973.
4. Olivares J: Cancer incidence in Perú. Proceedings of the first UICC Conference on Cancer Prevention in Developing Countries. The University of Nagoya Press. Nagoya, 1982.
5. Registro de Cáncer Lima Metropolitana 1990 -1991. Instituto de Enfermedades Neoplásicas. Centro de Investigación de Cáncer "Maes Heller". Lima, Abril 1995.
6. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Neoplasias Malignas más frecuentes. Centro de Estadística INEN 2002.
7. Carlin BI, Gerald LA. The natural history, skeletal complications and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 88 (Supl.): 2989-94.
8. Thuraja R, McFarlane J, Persad R. State of the art approaches to detecting early bone metastasis in prostate cancer. *Br J Urol* 2004; 94: 268-271.
9. Ortega A, Alonso JC, Suarez M, Domínguez P, Almoguera I, Bittini A et al. Hallazgos de la Gammagrafía ósea en pacientes con adenocarcinoma de

próstata recién diagnosticados: Relación con los niveles de antígeno específico prostático. Rev Esp Med Nuclear 2000; 19 (6) 409-415.

10. Cumming J, Hacking N, Fairhurst J, Ackery D, Jenkins JD. Distribution of bony metastases in prostatic carcinoma. Br Journal of Urology 1990;66:411-4.
11. O'Donoghue JM, Rogers E, Grimes H, McCarthy P, Corcoran M, Bredin H, et al. A reappraisal of serial isotope bone scans in prostate cancer. Br J Radiology 66:672-6.
12. National Committee on Cancer Care. Clinical Practice Guidelines Prostate Cancer (Republic of Singapur) MOH Clinical Practice Guidelines 3/2000.
13. Greenlee, RT, Murray, T, Bolden, S, Wingo, PA. Cancer statistics, 2000. Ca Cancer J Clin 2000; 50:7.
14. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2004. Screening for Prostate Cancer. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2004.
15. Krahn, MD, Mahoney, JE, Eckman, MH, et al. Screening for prostate cancer. A decision analytic view. JAMA 1994; 272 (10):773-780.
16. Risk Factors for Prostate Cancer Peter H. Gann, MD, ScD. Rev Urol. 2002;4(suppl 5):S3-S10
17. The American Urological Association. The Management of Clinically Localized Prostate Cancer. Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel. 1995 American Urological Association,
18. National Cancer Institute. Screening statement for Health professionals Screening for Prostate Cancer. for Clinical Excellence. Guidance on

Services: Improving Outcomes in Urological Cancers. NCI, September 2002.

19. Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D et al. Stratification of Patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988; 61: 195–202 (abstract)
20. Asociación Médica Argentina. Federación Argentina de Urología. Sociedad Argentina de Cancerología. Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica. Sociedad Argentina de Urología. Consenso Nacional Inter-sociedades sobre Pautas para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata. SAU 2004
21. Cataluna WJ: Yield from routine prostatic needle biopsy in patients more than 50 years old referred for urologic evaluation: a preliminary report. *J Urol* 124:844-846,1980. (abstract)
22. Pow-Sang. Examen digital rectal, antígeno prostático específico y ultrasonografía transrectal de próstata para el diagnóstico temprano del cáncer de próstata. *Diagnóstico* 38 (2) 1999.
23. Brewer MK: The diagnosis of prostatic carcinoma. *Cancer* 71:899-905, 1993.
24. Donohue RE, Fauver HE, Whitesel JA, Pfistes RR. Staging prostate cancer: a different distribution. *J Urol* 1979; 122 (3): 327-329.
25. Thompson IM, Zeidman EJ. Presentation and clinical course of patients ultimately succumbing to carcinoma of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 25 (2): 111-114.

26. Lee F, Littrup PJ, Torp-Peclerson ST, Mettlin C, McHugh TA, Gray JM: Prostate cancer: comparison of transrectal US and DRE for screening. *Radiology* 168:389-394,1988.
27. Cooner WH, Mosley RB, Rutherford CL: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate-specific antigen. *J Urol* 143:1146-1152, 1990.
28. Cataluna WJ, Smith DS, Ratcliff TL, et al: Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *NEJM* 34:1156-1161,1991.
29. Mettlin C, Littrup PJ, Kane RA: Relative sensitivity and specificity of serum PSA level compared to age-reference PSA, PSA density and PSA change. *Cancer* 74:1615,1994.
30. Michael K. Brawer: Screening for Prostate Cancer. Capítulo 40B del Libro *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Williams y Wilkins 1996: 684-697.
31. Peter H Gann MD. Risk Factors for Prostate Cancer. *Reviews in Urology*. 2002; 4: S3-S10.
32. Lundwall A, Lilja H: Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Lett* 214:317,1987.
33. Coley, CM, Barry, MJ, Fleming, C, et al. Early detection of prostate cancer. Part I: prior probability and effectiveness of tests. *Ann Intern Med* 1997; 126:394.

34. Valdivia Infantas y col. Eficacia del examen digital rectal de la próstata y antígeno prostático específico en la detección del cáncer de próstata Rev Med Hered v.13 n.4 Lima oct./dic. 2002
35. Graefen M, Haese A, Pilchmeier U et al A validated strategy for side-specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool for select of nerve sparing radical prostatectomy J Urology 2001; 165(3): 857-863
36. Yu H DiamandisEP, Sutherland DJ Immunoreactive prostate specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. Clin Biochem 27; 75 – 79, 1994
37. Van Krieken JHJ Prostate marker immunoreactivity in salivary gland neoplasms : A rare pitfall in immunohistochemistry Am J Surg Pathol 17; 410 – 414, 1993
38. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM et al Contemporary update of prostate cancer-staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology 2001; 58 (6): 843-848.
39. Stamey T, Kabalin J, Mc Neal J et al PSA in the diagnostic and treatment of adenocarcinoma of the prostate J Urol; 141 : 1076, 1989
40. Pound CR, Partin AW; Epstein JL et al PSA after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control Urol Clin North Am 1997, 24 (2) : 395-406.
41. Maattanen, L, Auvinen, A, Stenman, UH, et al. Three-year results of the Finnish prostate cancer screening trial. J Natl Cancer Inst 2001; 93:552.

42. Catalona, WJ, Smith, DS, Ratliff, TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer [published erratum appears in N Engl J Med 1991 Oct 31;325(18):1324]. N Engl J Med 1991; 324:1156.
43. Brawer, MK, Chetner, MP, Beatie, J, et al. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. J Urol 1992; 147:841.
44. Vashi AR, Oesterling JE Percent of free prostate-specific antigen : Entering a new era in the detection of prostate cancer Mayo Clin Proc 72; 337 – 344, 1997
45. Cheryl T. Lee, MD. Joseph E. Osterling. del Michigan Prostate Institute University of Michigan, Ann Arbor, Michigan. Diagnostic Markers of Prostate Cancer: Utility of Prostate-Specific Antgen in Diagnosis and Staging. Seminars in Surgical Oncology 11: 23-35 (1995).
46. Benson MC, Seong IS, Pantuck A: Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. I Urol 147:815,1992.
47. Carter HB. Coffey D: The prostate an increasing medical problem. Prostate 1990; 16: 39-48.
48. Joseph Oesterling. MD, Director, Eric akein, MD, Carl A Olsson, MD, Mark S Soloway, M. D.: Detection and tratment of prostate cancer. 92nd annual meeting AUA. April 1997.
49. Partin AW, Subong ENP; Kelley CA Porspective analysis of free to total PSA ratio for prostate cancer detection and the clearance rate of PSA after radical prostatectomy J Urol 155;416A,1996 (abstract).

50. Van Iersel MP, Witjes WPJ, Thomas CMG et al. Review of the simultaneous detection of prostate-specific antigen and free prostate-specific antigen. *Prostate* 7;48-57 1996 (suppl).
51. Luderer AA, Chen YT, Soriano TF, et al: Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic grey zone of total prostate-specific antigen. *Urol* 46:187,1995.
52. Bangma CH, Rietbergen JBW, Krause R, Blijenberg BG, Petterson K~ Schroder FH: The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. *J Urol* 157:2191, 1997.
53. Catalona WJ. Clinical utility of measurement of free and total prostate-specific-antigen: A review. *Prostate* 7; 64-69, 1996 (suppl).
54. Smith DS, Catalona WJ; Keetch DW : Comparison of percent free prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density to enhance specificity of PSA screening. *J Urol* 155: 422A, 1996 (suppl.)
55. Mettlin , Chesley A, Murphy G et al Association of Free PSA, Total PSA, Age, and Gland Volume in the Detection of Prostate Cancer *The Prostate* 39: 153-158, 1999).
56. Presti JC, Chang JJ, Bhagava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000; 165 (1): 163-167.

57. Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 2001; 165: 1554
58. Gleason D, Group TVACUR. Histologic grading and clinical staging of prostate carcinoma. In: Tannenbaum M, ed. *Urologic Pathology: The Prostate*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1977:171–198.
59. McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1990; 66:1225-33.
60. A. Chitale, S. Khubchandani: Interpretation Of Prostatic Biopsies: A Review. *The Internet Journal of Urology*. 2005. Volume 3 Number 1.
61. Buffalo Niagara Prostate Cancer Consortium. *Human Pathology. Prostate Cancer Pathology* 2001 Jan; 32 (1): 81-88.
62. Catalona W, Scott W. Carcinoma of the Prostate. In: Walsh P, Gitter R, Perlmutter A, Stamey T Eds. *Campbells Urology*, WB Saunders 1986 , pp 1463 – 1534).
63. Jacobs SC. Spread of prostatic cancer to bone. *Urology* 1983; 21 : 337-344).
64. Citrin DL, Cohen A Harberg J et al Systemic treatment of advanced prostatic cancer. Development of a new system for defining response *J Urol* 1981; 125 : 224 – 227.
65. Pollen J, Gerber K, Ashburn W et al Nuclear bone imaging in metastatic cancer of the prostate *Cancer* 1981; 47 : 2585 -2594.

66. Mc Neil B Value of bone scanning in neoplastic disease. *Semin Nucl Med* 1984; 14 : 277-286).
67. Huben R, Schellhammer P. The role of routine follow-up bone scans after definitive therapy of localized prostate cancer. *J Urol* 1982 ; 128 (9) : 510 – 512.
68. Ishikawa S, Soloway M, Van der Zwaag R et al. Prognostic factors in survival free of progression after androgen therapy for treatment of prostate cancer. *Urology* 1989; 141 : 1139 – 1142.
69. Knudson G, Grimis G, López-Majano V et al. Bone scan as a stratification variable in advanced prostate cancer. *Cancer* 1991; 68: 316—320.
70. Soloway M, Hardeman S, Hickey D et al. Stratification of patients with metastatic prostatic cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 61 : 195 – 202, 1988.
71. Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 1993;269:57-60.
72. Koch MO, Miller DA, Butter R. Are we selecting the right patients for treatment of localized prostate cancer? Results of an actuarial analysis. *Urology* 1998;51 (2):197-202.
73. Benavente V, Morante C, Pow-Sang M, Meza L *Manual de Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Urológico INEN* 2001.
74. Schaffer DL, Pendergrass HP. Comparison of enzyme, clinical, radiographic and radionuclide methods of detecting bone metastases from carcinoma of the prostate. *Radiology* 1976;121:431-34.

75. Rhoden E, Torres O, Ramos G, Lemos R, Souto C. Value of prostate specific antigen in predicting the existence of bone metastasis in scintigraphy. In *Braz J Urol* 2003; 29: 121-126.
76. Hankaas S, Roervik J, Halvorsen OJ, Foelling M. When is bone scintigraphy necessary in the assessment of newly diagnosed, untreated prostate cancer? *Br J Urol* 1997;79:770-6.
77. Vijayakumar V, Vijayakumar S, Quadri SF, Blend MJ. Can prostate-specific antigen levels predict bone scan evidence of metastases in newly diagnosed prostate cancer? *Am J Clin Oncol* 1994;17:432-436.
78. Rudoni M, Antonini G, Favro M, Baroli A, Brambilla M, Cardani G, et al. The clinical value of prostate specific antigen and bone scintigraphy in the staging of patients with newly diagnosed, pathologically proven prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 1995;22:207-211.
79. Chybowski FM, Larson Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *The Journal Urology* 1991;145:318.
80. Rydh A, Tomic R, Tavelin B, Hietala SO, Damber JE. Predictive value of prostate specific antigen, tumor stage and tumor grade for the outcome of bone scintigraphy in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1999;33:89-93.
81. Wolff JM, Zimny M, Borchers H, Wildberger J, Buell U, Jakse G. Is prostate-specific antigen reliable marker of bone metastasis in patients with newly diagnosed cancer of the prostate? *Eur Urol* 1998;33:376-81.

82. Miller PD, Eardley I, Kirby RS. Prostate Specific Antigen and Bone Scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *British J Urology* 1992;70:295-8.
83. Lin K, Szabo Z, Chin BB, Chaid Civelek A. The 318 value of a baseline bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Clinical Nuclear Medicine* 1999;24:579-82.
84. Amsellem D, Ogiez N, Salomon L, Chopin D, Abbou CC, Colombel M. Does PSA of less than 20 ng/ml exclude the diagnosis of metastatic prostate cancer? *Prog Urol* 1998;8:1018-21.

Relación entre antígeno prostático específico, gammagrafía ósea e índice de Gleason en pacientes con cáncer de próstata centro de medicina Nuclear IPEN-INEN-Perú 193-1995. por Germán E. Mendoza Perez se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.