

ORIGINAL

Hiperparatiroidismo secundario en el cáncer de próstata avanzado

Susana Quirosa Flores^a, Mariela Varsavsky^{a,b,*}, Francisco Valle Díaz De La Guardia^c,
Jose Luis Miján Ortiz^c, Manuel Muñoz Torres^b, Enrique Raya Álvarez^a y
Armando Zuluaga Gómez^c

^aServicio de Reumatología, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, España

^bServicio de Endocrinología, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, España

^cServicio de Urología, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, España

Recibido el 27 de septiembre de 2009; aceptado el 25 de enero de 2010

Disponible en Internet el 1 de abril de 2010

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
Hiperparatiroidismo;
Metabolismo óseo

Resumen

Antecedentes y objetivo: Se conoce que concentraciones altas de PTH se asocian con aumento de reabsorción y degradación de la matriz ósea. Algunos estudios evidencian concentraciones elevadas de PTH e hipocalcemia en pacientes con carcinoma de próstata avanzado; sin embargo, su importancia fisiopatológica aún no está bien definida.

Material y método: Estudio descriptivo retrospectivo de 60 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata avanzado (44 no metastásicos y 16 metastásicos) en tratamiento actual con bloqueo hormonal. En todos los casos se hicieron determinaciones de PTH, calcio, fósforo, 25 (OH) vitamina D y antígeno específico de la próstata (PSA). Se les realizó previamente gammagrafía ósea.

Resultados: Los pacientes con metástasis óseas presentaban unas concentraciones medias de: calcio 9,19 mg/dl, fósforo 3,47 mg/dl, 25 (OH) vitamina D 13,85 ng/ml, PTH 66,8 pg/ml y de antígeno prostático total de 101,27 ng/ml. Para aquellos que no tenían metástasis óseas las medias fueron: calcio 9,39 mg/dl, fósforo 3,38 mg/dl, 25 (OH) vitamina D 20,50 ng/ml, PTH 52,23 pg/ml y antígeno prostático total de 2,52 ng/ml. Los pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas presentaron concentraciones de PTH superiores a los no metastásicos de forma estadísticamente significativa ($p=0,03$). Las concentraciones de vitamina D también fueron significativamente menores en este grupo ($p=0,03$). No se apreciaron diferencias en el resto de los valores.

Conclusiones: En este estudio se ha observado un aumento de las concentraciones de PTH en los pacientes con cáncer de próstata avanzado lo que podría implicar valores pronósticos en cuanto a la evolución de la enfermedad.

© 2009 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marie_varsa@hotmail.com (M. Varsavsky).

KEYWORDS

Prostate cancer;
Hyperparathyroidism;
Bone metabolism

Secondary hyperparathyroidism in advanced prostate cancer**Abstract**

Background and Objective: High parathyroid hormone (PTH) concentrations are associated with increased bone resorption and bone matrix degradation. Some studies show elevated PTH concentrations and hypocalcemia in patients with advanced prostate carcinoma, although the pathophysiological significance of these findings is not well defined.

Materials and methods: We performed a retrospective study of 60 patients diagnosed with advanced prostate cancer (44 nonmetastatic and 16 metastatic) treated with androgen deprivation. In all patients, PTH, calcium, phosphorus, 25 (OH) vitamin D and prostate-specific antigen (PSA) were determined. Bone scintigraphy had previously been performed.

Results: In patients with bone metastases, mean concentrations were as follows: calcium 9.19 mg/dl, phosphorus 3.47 mg/dl, 25 (OH) vitamin D 13.85 ng/ml, PTH 66.8 pg/ml and total PSA 101.27 ng/ml. For those without bone metastases, the results were calcium 9.39 mg/dl, phosphorus 3.38 mg/dl, 25 (OH) vitamin D 20.50 ng/ml, PTH 52.23 pg/ml and total PSA 2.52 ng/ml. PTH levels were significantly higher in patients with prostate cancer and bone metastases than in those without metastases ($p=0.03$). Vitamin D levels were also significantly lower in this group ($p=0.03$). There were no differences in other values.

Conclusions: The present study found increased PTH concentrations in patients with advanced prostate cancer. This finding could be useful to predict disease progression.

© 2009 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de próstata (CP) es una de las neoplasias más frecuentes en el mundo occidental. Se considera que es el tumor no cutáneo más frecuentemente diagnosticado en EE.UU. y la segunda causa de muerte después del cáncer de pulmón. En un estudio sobre la estimación de la incidencia del CP en Europa este se situó en tercer lugar en términos de frecuencia en el varón (11%), después de la neoplasia de pulmón (22%) y de cáncer colorrectal (12%)¹.

Junto con el cáncer de mama es el tumor que con mayor frecuencia produce metástasis óseas, siendo los sitios preferidos el esqueleto axial, los huesos largos y el cráneo². El hueso es el tejido diana de metástasis en el 95% de los pacientes con mieloma múltiple, 75% de los pacientes con cáncer de mama y próstata y un 30–40% en los pacientes con cáncer de pulmón. Cuando aparece la metástasis en el hueso la calidad de vida de estos enfermos se deteriora pudiendo aparecer incapacidad creciente, debilidad, dolor óseo y, en algunas ocasiones, la compresión de la médula espinal.

Esta avidéz por el tejido óseo se explica por un lado por la irrigación propia de los huesos, especialmente del compartimento medular donde resulta fácil que las células queden retenidas en los amplios sinusoides vasculares³. Por otro, los huesos albergan una gran variedad de tipos celulares y un medio rico en factores de crecimiento, citocinas y quimocinas que además de la atracción que ejercen sobre las células constituyen un medio adecuado para el crecimiento celular⁴. Además, el propio tejido óseo constituye un almacén de diversos factores de crecimiento como IGF-I, FGF, PDGF y el mayor reservorio de TGF- β , un potente factor de crecimiento que regula multitud de procesos celulares⁵.

El tejido óseo se remodela continuamente para hacer frente a las demandas orgánicas de calcio y fósforo, y a las

tensiones mecánicas. Esto se lleva a cabo por la acción coordinada de los osteoblastos, células encargadas de depositar matriz extracelular, y los osteoclastos, células de la línea monocito-macrófago con capacidad de producir reabsorción de la matriz mineralizada, favoreciendo un delicado balance⁶. La llegada de células tumorales va a alterar ese equilibrio, favoreciendo un aumento de la reabsorción sobre la formación, produciendo las consiguientes lesiones osteolíticas. En ocasiones aumenta el número de ciclos de remodelado óseo y se produce junto a áreas de reabsorción, otras con un incremento de la formación ósea. Este último sería el caso de las metástasis óseas osteoblásticas del cáncer de próstata.

La PTH tiende a aumentar la calcemia por diferentes mecanismos: aumenta la reabsorción de hueso, disminuye la excreción renal de calcio y estimula la síntesis renal de calcitriol, lo que secundariamente favorece la absorción intestinal de calcio⁷.

Algunos estudios evidencian concentraciones elevadas de PTH e hipocalcemia en pacientes con carcinoma de próstata avanzado, sin embargo el grado de estas anomalías y su importancia fisiopatológica aún no están bien definidas.

El objetivo de nuestro estudio es conocer los valores que adoptan los parámetros bioquímicos directamente relacionados con el metabolismo óseo en pacientes con cáncer de próstata con y sin metástasis óseas y establecer sus diferencias.

Material y métodos

Los participantes en el estudio proceden de la Unidad de Cáncer de Próstata del Servicio de Urología del Hospital Clínico San Cecilio de Granada. El periodo de reclutamiento fue de enero a noviembre de 2008.

Se incluyó a 60 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata avanzado mediante antígeno específico de próstata (PSA), tacto rectal y/o biopsia transrectal ecodirigida, en tratamiento actual con bloqueo androgénico.

El tipo de estudio realizado fue descriptivo y de carácter transversal. Se excluyeron previamente todos los pacientes que presentaban antecedentes de osteoporosis secundaria tales como hipertiroidismo, tratamiento glucocorticoideo durante más de 3 meses a dosis de más de 7,5 mg/ día, tratamiento con bisfosfonatos o insuficiencia renal crónica.

En todos los casos se revisó la historia clínica en busca de antecedentes personales (enfermedades o tratamientos que pudieran influir en el metabolismo óseo) y tiempo de deprivación androgénica y se realizaron determinaciones en suero de PTH, calcio, fósforo, 25 (OH) vitamina D así como antígeno prostático. Se les realizó gammagrafía ósea previa para determinar el grado de extensión tumoral.

El análisis estadístico de los datos se realizó empleando el programa SPSS (versión 15.0, Chicago, EE.UU.). En los resultados inferenciales se consideró que existía significación estadística para p-valores menores o iguales a 0,05. La normalidad de los datos se determinó empleando el test de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de las distintas variables cualitativas entre los 2 grupos se utilizó el test t de Student en aquellas que seguían distribución normal.

Resultados

De los pacientes estudiados el 73,3% (n=44) no presentaban metástasis óseas con una edad media de 70,3 años frente a un 26,7% (n=16) que las presentaban y cuya edad media era de 72,5 años. Esta diferencia de edad no fue estadísticamente significativa ($p=0,12$).

Todos los pacientes se encontraban en tratamiento con deprivación androgénica en el momento de la inclusión en el estudio. La media en meses de tratamiento con supresión androgénica para ambos grupos fue de 23,92 meses, 22,86 meses para el grupo sin metástasis y 25,64 meses para el grupo de metastásicos. No se observó diferencia estadísticamente significativa para esta variable ($p=0,479$). Los valores medios de PSA fueron de 101,27 ng/ml para los metastásicos y de 2,52 ng/ml para los no metastásicos ($p < 0,01$).

En nuestra población de estudio las concentraciones de calcio se encontraban dentro de los límites de la normalidad; no obstante fueron más bajas, sin significación estadística ($p=0,07$), en los pacientes que presentaban metástasis óseas: 9,19 mg/dl frente a 9,39 mg/dl de los no metastásicos. La fosfatemia fue de 3,47 mg/dl en los metastásicos frente a 3,38 en los no metastásicos ($p=0,09$).

Las concentraciones medias de 25 (OH) vitamina D se encontraban dentro de los límites de insuficiencia para los 2 grupos, no obstante estas concentraciones fueron más altas para los pacientes no metastásicos con unas concentraciones medias de 20,5 ng/ml frente a pacientes con metástasis óseas con concentraciones de 13,85 ng/ml. Se observó también para esta variable una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,03$).

Los pacientes con metástasis óseas presentaron concentraciones más elevadas de PTH (66,88 pg/ml) que

los pacientes no metastásicos (52,23 pg/ml); esta elevación de PTH fue estadísticamente significativa ($p=0,03$) (fig. 1).

Se aplicó el test de correlación de Pearson en busca de relaciones entre las variables: PSA, calcio, fósforo, vitamina D y PTH en ambos grupos. Entre los resultados encontramos que al aumentar el PSA aumenta también la PTH aunque de forma no significativa ($p=0,08$), tanto en los paciente con metástasis como en los que no. Encontramos también una relación inversa estadísticamente significativa en los pacientes sin metástasis en los que al aumentar el PSA disminuye el valor de vitamina D ($p=0,02$). El resto de correlaciones no fueron significativas.

Dentro del grupo de pacientes con metástasis analizamos los resultados bioquímicos de los mismos según presenten un foco metastático único (n=9) o múltiple (n=7) en la gammagrafía ósea. Las medias para los primeros (foco metastático único) fueron: calcio 9,15 mg/dl, fósforo 3,41 mg/dl, 25 (OH) vitamina D 12,4 ng/ml, PTH 84,42 pg/ml, PSA 20,4 ng/ml; mientras que los pacientes con afectación múltiple presentaban: calcio 9,22 mg/dl, fósforo 3,5 mg/dl, 25 (OH) vitamina D 15,6 ng/ml, PTH 16,28 pg/ml, PSA 193,6 ng/ml.

Se observó elevación de PTH en aquellos con metástasis única con cifras más bajas de vitamina D, sin embargo no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ningún valor. Estos resultados podrían deberse al gran tamaño de los focos metastáticos únicos observados o al limitado tamaño muestral (fig. 2).

Parámetros bioquímicos de pacientes con cáncer de próstata

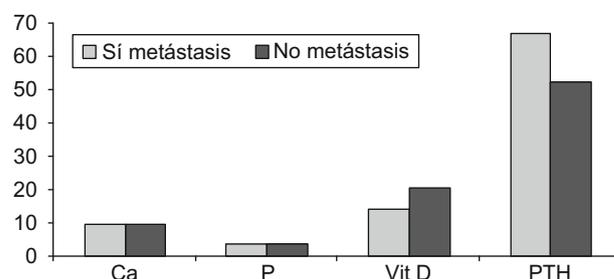


Figura 1 Parámetro bioquímicos de pacientes con cáncers próstata.

Parámetros bioquímicos en pacientes con cáncer de próstata metastático

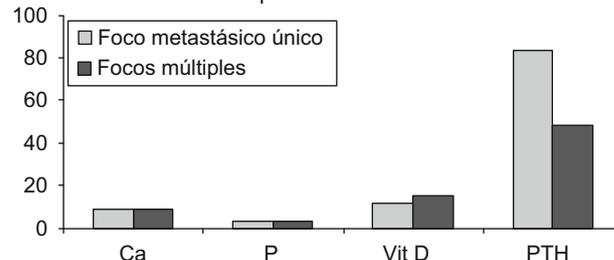


Figura 2 Parámetros bioquímicos en pacientes con cáncer de próstata metastático.

Discusión

Actualmente el cáncer de próstata está adquiriendo una dimensión relevante desde el punto de vista sanitario, social y económico. Su presentación clínica ocurre fundamentalmente en varones a partir de la década de los 60 años y su repercusión, en lo que se refiere a morbilidad y mortalidad de la enfermedad, experimenta un incremento progresivo con la edad⁸. El cáncer de próstata es la tercera neoplasia en orden de frecuencia en Europa, después del cáncer de pulmón y colorrectal. El desarrollo del PSA como método de cribado, ha aumentado la incidencia de enfermedad locoregional en el momento del diagnóstico, mientras que disminuye la de enfermedad metastásica⁹.

Las metástasis óseas de naturaleza osteoblástica constituyen el 90% de las metástasis óseas del cáncer de próstata. Causan un depósito aumentado de calcio y fósforo en el hueso tendiendo a disminuir las concentraciones en suero de ambos iones y estimulando la secreción de PTH, pudiendo llegar a un hiperparatiroidismo secundario. En nuestro estudio los pacientes con metástasis presentaban cifras de calcio algo más bajas y una PTH elevada frente a los no metastásicos.

La regulación del metabolismo óseo en los pacientes con cáncer de próstata avanzado continúa siendo un punto importante en la investigación de factores pronósticos y protectores de esta enfermedad.

Vitamina D

En nuestra población de estudio existió un elevado porcentaje de pacientes, 83,3%, que presentaron concentraciones inadecuadas de vitamina D, inferiores a 30 ng/ml, descenso mucho más acusado en los pacientes que presentaban metástasis óseas, estableciéndose entre ambos grupos una diferencia estadísticamente significativa.

Estos hallazgos son consistentes con estudios previos que muestran que los pacientes con cáncer de próstata tienen concentraciones más bajas de vitamina D que la población general, especialmente si éstos tienen metástasis óseas. La insuficiencia de vitamina D en estos pacientes concuerda con la distribución geográfica de este tumor, predominando en el mundo occidental y especialmente en aquellas regiones donde la incidencia de la luz solar es muy baja^{10,11}.

La vitamina D inhibe la proliferación, invasión y capacidad metastásica de las células prostáticas tanto *in vitro* como *in vivo*. Sin embargo su uso como preventivo en el cáncer se ve limitado por la hipercalcemia que produce a dosis efectivas¹².

Calcemia

Los pacientes con concentraciones más bajas de vitamina D presentaban además concentraciones más bajas de calcio, siempre dentro del límite normal de calcemias. Aquellos con metástasis óseas presentaban concentraciones más bajas de calcemia que los no metastásicos sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa, resultados semejantes a otros estudios¹³.

Esta disminución de las concentraciones de calcio en los pacientes con metástasis óseas puede deberse a las

concentraciones bajas de vitamina D y a la formación de las metástasis óseas de naturaleza osteoblástica, para lo cual el hueso necesitaría captar calcio. Las metástasis de naturaleza lítica, por el contrario, tienden a un aumento de la calcemia y de la calciuria. Algunos estudios han investigado la relación entre la ingesta rica en calcio y el riesgo de carcinoma prostático por disminución de la vitamina D circulante pero los resultados no han sido concluyentes¹⁴⁻¹⁶.

Hormona paratiroidea

En la regulación del metabolismo del calcio juega un papel fundamental la hormona paratiroidea. La PTH tiende a aumentar la calcemia por diferentes mecanismos: aumenta la resorción de hueso, disminuye la excreción renal de calcio y estimula la síntesis renal de calcitriol, lo que secundariamente favorece la absorción intestinal de calcio¹⁷.

Las acciones de la PTH sobre el metabolismo óseo son variables. Desde un punto de vista farmacológico ha sido demostrado que administrada a dosis bajas e intermitentes estimula de forma preferente a la línea osteoblástica y que por el contrario, a dosis altas y continuas lo hace sobre los osteoclastos¹⁸. En un estudio reciente en el que participaron 437 varones osteoporóticos se objetivó un aumento en los valores de la densidad mineral ósea a los 11 meses de tratamiento con PTH intermitente, respecto al grupo control¹⁹.

En la fisiopatología de las metástasis óseas blásticas se ha observado como la influencia de las hormonas sistémicas que estimulan la resorción ósea: PTH, 1,25 dihidroxi-vitamina D, las hormonas tiroideas y el receptor RANKL, actúan tanto sobre los precursores de células osteoclasticas como sobre los osteoclastos, con un efecto neto de incremento de la resorción ósea. El aumento de otras sustancias como la osteoprotegerina serían la causa del estímulo osteoblástico en la metástasis.

En nuestro estudio, el grupo de pacientes con metástasis óseas, mostró concentraciones de PTH más elevadas, quizá en relación al descenso de la calcemia presumiblemente secundario a la captación ósea de este elemento. El hiperparatiroidismo secundario presente en el cáncer de próstata avanzado ya se ha referido en otros trabajos^{20,21} y parece un punto fundamental de la evolución metastásica de estos pacientes.

El hallazgo de concentraciones bajas de calcio y aumentadas de PTH suele ser habitual en el cáncer avanzado, más significativa aún en el caso de presencia de metástasis óseas²². En un principio esta elevación de PTH se achaca a un fenómeno de *hungry bone* por la captación de calcio aumentada en el hueso con crecimiento osteoblástico patológico, de esta forma concentraciones elevadas de PTH se asocian a peor pronóstico de la enfermedad. Se ha observado también que el aporte de vitamina D intravenosa (paricalcitol) disminuye las concentraciones de PTH, lo que podría suponer una prolongación del tiempo de supervivencia^{23,24}.

En conclusión, nuestros resultados muestran que los pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas presentan unas concentraciones de PTH superiores a los no

metastásicos además de unas concentraciones de vitamina D también significativamente inferiores. Dicho perfil hormonal calciotropo podría tener valor pronóstico en cuanto al perfil evolutivo de la enfermedad y constituye un campo muy interesante de investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Caballero J, Marchal C, Padilla M, Rodrigo I. Aumento de la tasa cruda de la incidencia del cáncer de próstata en nuestro medio. *Actas Urol Esp.* 2001;25:624-7.
- Guise TA. Parathyroid hormone-related protein and bone metastases. *Cancer.* 1997;80:1572-80.
- Roodman D. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004;350:16-20.
- Guise TA. The vicious cycle of bone metastases. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002;2:570-2.
- Garnero P. Markers of bone turnover in prostate cancer. *Cancer Treat Rev.* 2001;27:187-92.
- Gennari L, Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36:399-419.
- Gary G. Prostate cancer, serum parathyroid hormone, and the progression of skeletal metastases. *Cancer Epidemiol Biomarkers.* 2008;17:478-83.
- Carvallido JA. Cáncer de próstata avanzado. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 1998;22:33-43.
- Rodríguez M, Ferrer E, Ferrer C. Tratamiento multidisciplinario actual del cáncer de próstata metastásico. *Actas Urol Esp.* 2003;27:767-82.
- Platz EA, Leitzmann MF, Hollis BW, Willett WC, Giovannucci E. Plasma 1,25-dihydroxy- and 25-hydroxyvitamin D and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control.* 2004;15:255-65.
- Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:684-700.
- Peehl DM, Feldman D. The role of vitamin D and retinoids in controlling prostate cancer progression. *Endocr Relat Cancer.* 2003;10:131-40.
- Tandon PK, Rizvi AA. Hypocalcemia and parathyroid function in metastatic prostate cancer. *Endocr Pract.* 2005;11:254-8.
- Giovannucci E, Liu Y, Stampfer M, Willett W. A prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:203-10.
- Baron JA, Beach M, Wallace K, Grau MV, Sandler RS, Mandel JS, et al. Risk of prostate cancer in a randomized clinical trial of calcium supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:586-9.
- Bonjour JP, Chevalley T, Fardellone P. Calcium intake and vitamin D metabolism and action, in healthy conditions and in prostate cancer. *Br J Nutr.* 2007;97:611-6.
- McCarty MF. Parathyroid hormone may be a cancer promoter- an explanation for the decrease in cancer risk associated with ultraviolet light, calcium, and vitamin D. *Med Hypotheses.* 2000;54:475-82.
- Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3431-4.
- Orwoll ES, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000;9:604-10.
- Gary G, Schwartz. Prostate cancer, serum parathyroid hormone, and the progression of skeletal metastases. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:478-83.
- Cosman F, Lindsay R. Therapeutic potential of parathyroid hormone. *Curr Osteoporos Rep.* 2004;2:5-11.
- Murray RM, Grill V, Crinis N, Ho PW, Davison J, Pitt P. Hypocalcemic and normocalcemic hyperparathyroidism in patients with advanced prostatic cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4133-8.
- Schwartz GG, Hall MC, Stindt D, Patton S, Lovato J, Torti FM. Phase I/II study of 19-nor-1A-25-dihydroxyvitamin D2 (paricalcitol) in advanced, androgen-insensitive prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11:8680-5.
- Tamada T, Sone T, Tomomitsu T, Jo Y, Tanaka H, Fukunaga M. Biochemical markers for the detection of bone metastasis in patients with prostate cancer: diagnostic efficacy and the effect of hormonal therapy. *J Bone Miner Metab.* 2001;19:45-51.