

VALORACION DE LA RESPUESTA TESTICULAR A SU ESTIMULACION EN EL CARCINOMA DE PROSTATA

Dres. AMILCAR ARGUELLES, NORBERTO M. FREDOTOVICH, CESAR SABORIDA
y MATEO CHEKHERDEMIAN

Desde que HUGGINS comunicara en 1941 los excelentes resultados de la orquiectomía bilateral en varios casos avanzados de cáncer prostático, instaurando el concepto de la "hormono-dependencia" de este tumor, innumerables autores se han abocado al estudio de este problema.

A pesar de ello el conocimiento de la fisiología y la patología testicular en los pacientes portadores de carcinomas de la próstata hasta el momento es incompleto y fragmentario.

El postulado fundamental de HUGGINS señalaba que la orquiectomía resultaba útil siempre que el tumor fuese diferenciado y que los testículos contribuyeran con un aporte significativo de andrógenos, ya que en caso contrario este procedimiento terapéutico no podría tener la misma utilidad.

Un concepto similar se desprende del aumento de la relación túbulo-célula observado por SERVET MC DONALD en los pacientes portadores de cáncer prostático, que evidencia un retardo en la involución fisiológica del testículo.

Por ese motivo es que la valoración de la actividad testicular aumentada, cobra fundamental significación no sólo para demostrarla, sino para efectuar la correcta indicación de la orquiectomía y contribuir al mismo tiempo a realizar una terapéutica más racional y acorde con los actuales conocimientos.

MATERIAL Y METODO

Para medir la capacidad de respuesta de la célula de LEYDIG a su estimulación por la gonadotrofina (H. C. G.) hemos adoptado con algunas modificaciones los métodos de NELSON y KIRSCHNER, que efectuamos siguiendo dos planes de exploración.

El Plan A consiste en la determinación basal y post-estimulación con 10.000 unidades de H. C. G. en dosis única de los 17-ceto esteroides (17-KS), de los 17-hidroxiesteroides (17-OH) y la dehidroepiandrosterona (DHA) en la orina.

Con el fin de suprimir los esteroides adrenales y poder apreciar más correctamente la función testicular, en el Plan B se efectúan las mismas determinaciones urinarias basales; luego de la inhibición suprarrenal por la administración de 3 mg de dexametasona diaria durante 4 días y manteniendo esta inhibición después de la estimulación con 10.000 unidades de H. C. G. en forma combinada.

La evaluación por medio de estos dos planes de estudio se llevó a cabo en un grupo de 15 pacientes portadores de un carcinoma de la próstata y un grupo de 5 pacientes testigos sin patología tumoral, encontrándose comprendidos en edades que oscilaban entre los 54 y 81 años.

El diagnóstico de cáncer se efectuó siempre por punción biopsia transrectal de la próstata y todos los casos se encontraban vírgenes de tratamiento hormonal.

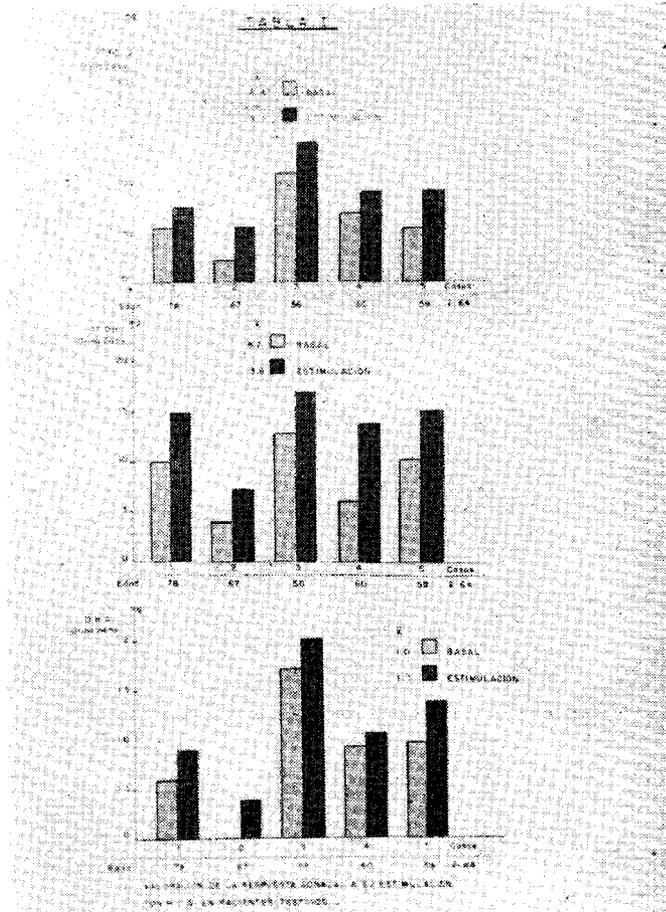
Los 5 pacientes testigos fueron valorados con el Plan A, mientras que los 15 cancerosos fueron distribuidos al azar en dos grupos: 10 fueron valorados de acuerdo al Plan A y 5 con el Plan B.

Los métodos utilizados para las determinaciones hormonales fueron: para los 17-KS el método de RICA (V. N. en orina de 24 hs. de 8 a 12 mg); para los 17-OH el método de APPLEBY (V. N. en orina de 24 hs. de 5 a 18 mg) y para la DHA el método de FOTHERLY K (V. N. en orina de 24 hs. de 0.2 a 4.5 mg).

RESULTADOS Y DISCUSION

Los resultados correspondientes a los pacientes testigos se pueden apreciar a la Tabla I, así como en las Tablas II y III los correspondientes a los pacientes cancerosos valorados respectivamente según los planes A y B.

Nos referiremos en primer lugar a la determinación de los 17-KS urinarios de los testigos. El valor basal de la media (x) fue de 6.4 mg en 24 hs. para una edad promedio de 64 años, encontrándose en relación a la declinación observada con la edad por diversos autores, como HAMBURGER, MIGEON y BIRKE. La media de la determinación post-estimulación nos permite apreciar un "índice" o incremento de 2.7 mg considerando a esta una respuesta fisiológica de la estimulación testicular para dicha edad.

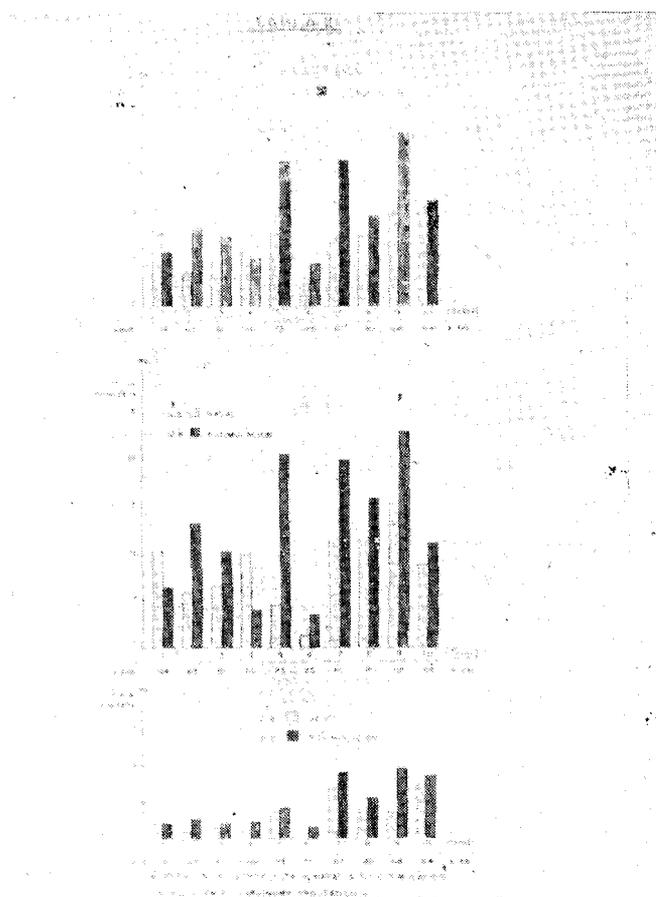


En las Tablas II y III los valores de las medias basales de los 17-KS no muestran mayor diferencia con la observada en los testigos. En cambio los valores de las medias post-estimulación demuestran un incremento de 3.4 mg en la Tabla II y de 4.0 mg para la Tabla III. Esta diferencia es significativa

con respecto al valor considerado como incremento normal a la estimulación con H. C. G. del testículo. Por lo tanto consideraremos respuestas suprafisiológicas cuando se obtengan cifras > 2.7 mg y que constituyan un incremento que oscile alrededor del 100 % de los valores basales.

De acuerdo a lo expuesto las respuestas verificadas en los casos N^o 2, 5, 7 y 9 de la Tabla II y los casos N^o 3 y 5 de la Tabla III, son considerados como suprafisiológicos y representan un 40 % del total de los pacientes cancerosos. Estos datos quedan evidenciado sen los gráficos de las Tablas II y III.

La determinación de los 17-OH urinarios permite observar efectos paradójales en los valores post-estimulación, que no se hacen evidentes cuando se efectúa la depresión suprarrenal con la dexametasona. Estos incrementos podrían ser ocasionados por la impureza en la droga (H. C. G.) utilizada para la estimulación testicular.



La inhibición suprarrenal no fue significativa, pudiendo esto interpretarse como un defecto en la técnica empleada para dicha inhibición, o una independización de la glándula suprarrenal en estos pacientes portadores de un cáncer prostático, hecho observado también por otros autores.

No se apreciaron cambios significativos en las determinaciones basales y con la estimulación de la DHA urinaria, tanto en los pacientes testigos así como en los portadores de cáncer prostático. Los trabajos de STERN y STRAFLON determinando la DHA en la orina y los de GARNHAM y

T A B L A I

VALORACION DE LA RESPUESTA TESTICULAR A SU ESTIMULACION CON HCG EN PACIENTES TESTIGOS

Caso	Edad	17 - KS		17 - OH		D. H. A.	
		Basal	Estimul.	Basal	Estimul.	Basal	Estimul.
1	78	5.5	7.8	10.0	15.2	0.6	0.9
2	67	2.4	5.6	3.9	7.2	*	0.3
3	56	11.2	14.0	12.6	16.8	1.7	2.0
4	60	7.1	9.0	6.9	14.0	0.9	1.2
5	59	6.0	9.3	10.4	15.1	1.0	1.4
X	64	6.4	9.1	8.7	13.6	1.0	1.1

T A B L A I I

VALORACION DE LA RESPUESTA TESTICULAR A SU ESTIMULACION CON HCG EN EL CARCINOMA PROSTATICO

Caso	Edad	17 - KS		17 - OH		D. H. A.	
		Basal	Estimul.	Basal	Estimul.	Basal	Estimul.
1	54	8.5	6.1	10.5	6.1	0.4	0.4
2	63	3.6	8.4	6.0	13.2	0.2	0.6
3	61	5.0	7.5	6.6	10.5	0.3	0.4
4	60	6.0	5.0	10.0	4.0	*	0.4
5	73	7.8	15.6	10.4	20.8	0.7	0.8
6	75	2.5	4.2	1.2	3.5	*	0.3
7	67	7.5	15.5	12.0	20.0	1.3	1.8
8	80	7.5	9.8	12.0	16.0	0.7	1.1
9	68	9.8	18.5	15.4	23.0	1.1	1.9
10	64	10.5	11.2	8.9	11.2	1.4	1.7
X	66	6.8	10.2	9.3	12.8	0.8	0.9

T A B L A I I I

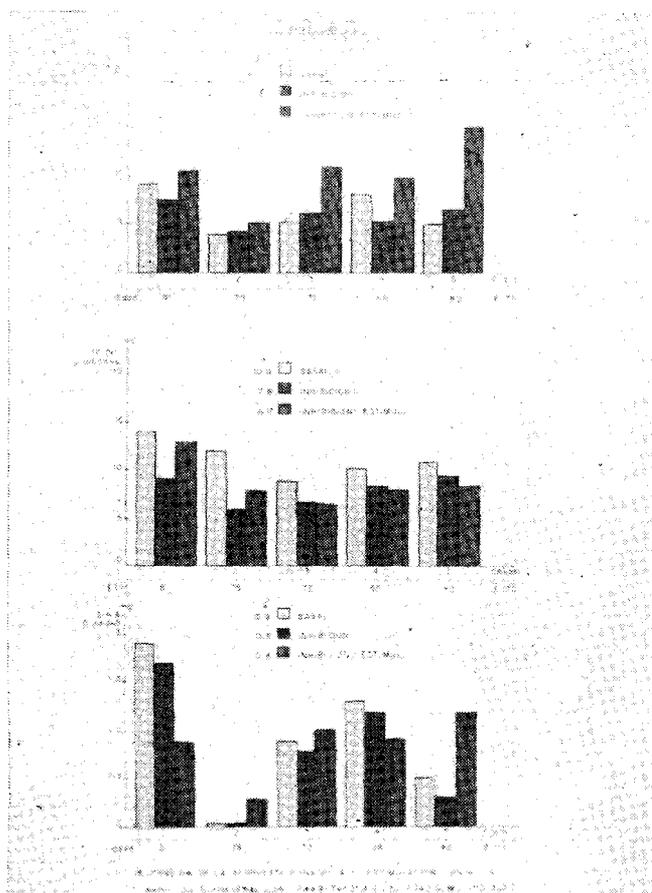
VALORACION DE LA RESPUESTA TESTICULAR A SU ESTIMULACION CON HCG. E INHIBICION SUPRARRENAL CON DEXAMETASONA EN EL CARCINOMA PROSTATICO

Caso	Edad	17 - OH			D. H. A.			17 - KS		
		Basal	Inhibic.	Inh-Estim.	Basal	Inhibic.	Inh-Estim.	Basal	Inhibic.	Inh-Estim.
1	81	9.0	7.5	10.5	14.0	9.0	13.0	1.9	1.7	0.9
2	78	3.9	4.0	5.2	10.2	5.8	7.8	0.03	0.02	0.3
3	72	5.2	6.0	14.8	8.5	6.6	6.5	0.9	0.8	1.0
4	68	7.8	5.2	10.8	11.0	8.3	8.0	1.3	1.2	0.9
5	80	5.1	6.3	9.6	10.8	9.5	8.3	0.5	0.3	1.2
X	75	6.2	5.8	10.2	10.9	7.8	8.7	0.9	0.8	0.8

* No mensurable.

BULBROOK en el plasma de estos últimos enfermos, confirman lo observado anteriormente.

El agregado a los Planes de Estudio de las determinaciones de los estrógenos totales urinarios, del fraccionamiento de los 17-KS y de la testosterona plasmática como parámetros de la función testicular favorecerán la mejor interpretación de los resultados.



CONCLUSIONES

Existe en los portadores de un carcinoma de la próstata un grado de involución testicular menor al correspondiente a la edad del paciente.

La estimulación testicular por medio de la H. C. G. permite en el 40 % de los cánceres de próstata de nuestra observación, evidenciar una respuesta suprafisiológica que está en íntima relación con el estado de hiperactividad relativa de esa glándula.

El aumento del número de casos estudiados mediante este procedimiento, permitirá efectuar las conclusiones estadísticas que confirmen las diferencias significativas observadas en nuestra serie.

Asimismo y tal como lo venimos realizando, la evaluación de los resultados a los 6 meses de efectuada la orquiectomía bilateral o del inicio de la estrogénoterapia, en base a las mismas determinaciones hormonales, nos permitirán valorar:

- a) La correcta indicación del tratamiento quirúrgico efectuado.
- b) El grado de bloqueo competitivo efectuado por el estrógeno administrado a nivel de la célula de LEYDIG en la producción de testosterona.

RESUMEN

Se presenta el resultado de la respuesta funcional del testículo a su estimulación con gonadotrofina coriónica en 5 pacientes testigos, y en 15 pacientes portadores de un carcinoma de la próstata.

B I B L I O G R A F I A

- Alder A.*: Carcinoma of prostate: response of plasma luteinizing hormone and testosterone to oestrogen therapy. *BR. M. Journal* 28:30-1968.
- Acevedo H.*: Estudio de la excreción hormonal y otros índices bioquímicos en el cáncer prostático en relación al tratamiento. *Actas IV Congr. Amer. Urol. Tomo I.* 130-1956.
- Appleby J.*: *Biochem J.* 60:953-1955.
- Birke G.*: The effects of oestrogen therapy on hormone excretion in prostatic cancer. *Acta Clin. Scand.* 109:1 - 1955.
- Bulbrook R. D.*: Conjugates and unconjugated dehydropiandrosterone Aetiochelandone and androsterone in the peripheral plasma of patients with cancer of the breast, ovary, uterus or prostate. *Eur. J. Cancer* 5:239 - 1969.
- Cardeza A. F.*: Efectos de la castración en ratas sobre la corteza suprarrenal. *Rev. Soc. Arg. Biol.* 30:200 - 1954.
- Fotherly K.*: *Clin. Endoc. Research Cni. Biochem J.* 73:339 - 1959.
- Fredotovitch N.*: Carcinoma de la próstata. Interrelación hormonal 1er. Congreso Arg. Cancerología. *Relatos:* 1 - 1971.
- Gallagher T.*: Steroid hormone metabolites before and after orchiectomy of prostatic cancer. *J. Clin. Endocr.* 23:523 - 1963.
- Huggins C.*: Studies on prostatic cancer. II the effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch. Surg.* 43:209 - 1941.
- Huggins C.*: Endocrine factors in cancer. *J. Urolog.* 68:875 - 1952.
- Kirschner M. A.*: Plasma ketosteroids and testosterone in man: a study of the pituitary-testicular axis. *J. Clin. Investig.* 44:657 - 1965.
- Rica C.*: *Rev. Asoc. Bioq. Arg.* 22:11 - 1957.
- Somers S. C.*: Endocrine changer with prostatic carcinoma. *Cancer* 10:345 - 1957.
- Sokal J.*: Effect of cortisone on 17-ketosteroid excretion of patients with carcinoma of the prostate. *Yale J. Biol. Med.* 26:345 - 1954.
- Sokal J.*: The effect of cortisone and cortisol on 17-ketosteroid excretion in carcinoma of the prostate and other neoplasms. *Cancer* 12:183 - 1959.
- Scott W.*: Studies on prostatic cancer. V. Excretion of 17-ketosteroid, estrogens and gonadotropins before and after castration. *J. Clin. Endocr.* 2:450 - 1942.
- Stern E.*: Hormone excretion patterns in breast and prostatic cancer area anormal. *Science* 145:716 - 1964.
- Straffon H.*: Hormone changes in carcinoma of prostate. *Br. J. Urolog.* 42: 743 - 1970.
- Tamm J.*: Urinary excretion of testosterone, 17-ketosteroid and estrogens in male following orchiectomy. Androgens in normal and pathological conditions. *Exp. Med. Foundation. Inter. Congr. Series.* 101:77 - 1966.
- Trabuco A.*: Las suprarrenales en el castrado por carcinoma de próstata. *Actas VI Congr. Amer. Urol. Tomo I:* 167 - 1956.
- Young H. N.*: Plasma testosterone levels in patients with prostatic carcinoma before and after treatment. *J. Urol.* 99:788 - 1968.
- Zumoff B.*: Steroid hormone metabolites before and after orchiectomy for prostatic cancer. *J. Clin. Endocr.* 23:523 - 1963.