

11221
2ej. /



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Centro Médico "La Raza" I. M. S. S.

NIVELES SERICOS DE PROLACTINA, TESTOSTERONA CONJUGADA Y LIBRE, HORMONA FOLICULOESTIMULANTE Y HORMONA LUTEINIZANTE, EN PACIENTES NO TRATADOS CON CANCER DE PROSTATA.

P R E S E N T A :
WILLIAM A. SANCHEZ RIOS
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN LABORATORIO CLINICO
Profesor Titular del Curso: Dr. Héctor Alvarez Morales



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1986



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

<i>Introducción</i>	1
<i>Objetivos</i>	2
<i>Antecedentes científicos</i>	3
<i>Planteamiento del problema</i>	8
<i>Hipótesis</i>	9
<i>Material y Método</i>	10
<i>Resultados</i>	15
<i>Discusión</i>	28
<i>Conclusiones</i>	33
<i>Bibliografía</i>	35

INTRODUCCION

El cancer de próstata ocupa a nivel mundial uno de los tres primeros lugares como causa de muerte después de los 60 años en la población masculina, por lo que su estudio es materia prioritaria en todos los sistemas de salud. Sin embargo, al igual que muchas otras neoplasias, nos encontramos aún ofreciendo el segundo precepto de la Medicina " Si no puedes curar, da alivio "; así, la carrera hacia una solución definitiva debe ser tenaz, y cualquier esfuerzo que se realice en pos de ella, en el plano regional, nacional o internacional, será apreciado con equidad por el hombre y su naturaleza.

OBJETIVOS

1. - *Evaluar los niveles séricos de Prolactina, Testosterona conjugada^{*} y libre,^{**} hormona Folículo-estimulante y hormona Luteinizante en pacientes mexicanos afectados por cancer de próstata, antes del tratamiento.*
2. - *Determinar si existe relación entre metástasis por cancer de próstata y alteraciones en los niveles séricos de las hormonas involucradas en pacientes no tratados.*
3. - *Obtener niveles séricos de Prolactina, Testosterona conjugada y libre, hormona Folículo-estimulante y hormona Luteinizante en una muestra de mexicanos mayores de 50 años y menores de 90 años no afectados de patología prostática, endocrina, renal o hepática; que pueda contribuir a establecer valores de referencia local.*

** Testosterona conjugada = Testosterona plasmática o total.*

*** Testosterona libre = Fracción no unida de Testosterona.*

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Entre 1939-1941 se establece el papel que tienen los andrógenos sobre la próstata, así como la posibilidad de tratamiento del cancer de próstata con terapia hormonal; desde entonces se han desarrollado diferentes procedimientos, dirigidos primordialmente a bloquear la acción androgénica sobre el tejido prostático, demostrándose irrefutable mejora en la sobrevida de los pacientes afectados; sin embargo la solución del problema permanece distante --- (1-5).

En las últimas cuatro décadas, se han acumulado interesantes observaciones sobre la multifactorial etiopatogenia del cancer de próstata; basado en ello, la investigación está orientada hacia -- dos grandes áreas; la búsqueda de alteraciones metabólicas intracelulares (6-17) y como influyen las hormonas, factores dietéticos o ambientales sobre el tejido prostático normal, hiperplásico o carcinomatoso (2,18-31).

Las células de Leydig, por influencia de la hormona Luteinizante, produce Testosterona, la cual es vertida al torrente sanguíneo, circulando principalmente en dos formas, unida a una proteína, la globulina transportadora de hormonas sexuales, y en forma libre. A nivel de próstata la Testosterona entra en contacto con la membrana celular y por acción de la 5 α -reductasa es convertida en --

uno de sus metabolitos más activo la Dihidrotestosterona (17β -hidroxi- 5α -androstano- 3α -ona), bajo esta forma se une a proteínas solubles receptoras de andrógenos o receptores androgénicos, los cuales se distribuyen a nivel celular en forma heterogénea correspondiendo su mayor número a la porción nuclear. Por mecanismos aún no claros, pero donde la Prolactina parece jugar un papel importante aumentando los complejos andrógeno-receptor (2,6,18,31,32), la dihidrotestosterona entra en contacto con los sistemas de transcripción nuclear favoreciendo la síntesis proteica y consecuentemente el desarrollo tisular y funcional de la próstata. Debiéndose señalar además, que una vez cumplida por parte de la Dihidrotestosterona su acción anabólica o cuando se halla en exceso, ésta es reducida por las enzimas 17β , 3α y 3β -hidroxiesteroide-oxido-reductasa convirtiéndola a androstenedioles. Por otra parte, los niveles de Testosterona que ingresan a la próstata están regulados como fue mencionado por el efecto que ejerce la hormona Luteinizante y secundariamente la Prolactina sobre la células de Leydig, a su vez estas hormonas secretadas por la Hipófisis anterior son reguladas por la hormona liberadora o reguladora de Gonadotropina y el factor inhibidor de Prolactina respectivamente, producidos por las neuronas secretorias de las porciones basal medial y núcleo arqueado del Hipotálamo, el cual libera (Eminencia media) los factores señalados, básicamente en atención a los niveles de Testosterona, Estradiol o Prolactina circulante; de tal manera, que cuando exis-

ten niveles bajos de cualquiera de estas tres últimas, se observa un aumento en la secreción de Prolactina por una disminución del factor inhibidor de Prolactina, y mayor liberación de la hormona Folículo-estimulante y hormona Luteinizante por incrementarse los niveles de la hormona liberadora de Gonadotropinas; lo contrario, si los valores séricos de Testosterona, Estradiol o Prolactina son altos. Existen otras consideraciones al respecto: se ha podido demostrar que cuando hay Prolactina elevada los niveles de hormona Luteinizante bajan y viceversa; la hormona Luteinizante también -- desciende cuando hay altas concentraciones de progestágenos circulantes y probablemente pueda verse afectada su secreción por la -- Inhibina, sustancia producida por las células de Sertoli en los túbulos seminíferos, que como ha sido reconocido dependen de la hormona Folículo-estimulante para su correcto funcionamiento. Otra observación importante es lo que se ha denominado " Secreción pulsátil de Gonadotropinas ", la cual consiste en liberación periódica de Gonadotropinas independientemente de los niveles de esteroides sexuales o Gonadotropinas en sangre(33).

Como puede verse en el párrafo anterior, el suministro de -- Testosterona a la próstata y otros tejidos pende de un sutil equilibrio entre los mecanismos señalados; no obstante el desarrollo estructural y funcional no sólo dependerá de esta hormona sino de la acción sinérgica, de potenciación o individual de las hormonas hipofisarias o gonadales antes mencionadas sobre la próstata misma (2,10,18,22,23,26,28,32,34-36), pero a pesar de las indiscuti--

bles evidencias de efectos de estas hormonas, particularmente de la Prolactina, aún no se conocen los mecanismos íntimos de sus acciones.

En el cancer de próstata los resultados de investigaciones aún son poco claros o contrapuestos. Evelyn R. Barrack, y col. (11) en un estudio sobre receptores androgénicos a nivel nuclear han señalado que estos se encuentran elevados en el cancer de próstata en relación al número encontrado en la hiperplasia benigna de próstata y en la prostata normal, mientras que a nivel citoplasmático no hay diferencias; por otra parte, Sydney A. Shaino y col. (7) revelan que no hay diferencias de receptores nucleares en los tejidos estudiados. Jackgeller, y col. (24) dice que la Dihidrotestosterona en el cancer de próstata es menor que en la hiperplasia benigna de próstata, sin embargo, 2/3 de sus valores obtenidos entre cancer de próstata e hiperplasia benigna de próstata coinciden. Saroff y col. (20), señalan que existen niveles elevados de prolactina en pacientes con cancer de próstata con y sin tratamiento, -- mientras Harper, y col. (21) y Hammond y col. (37) reportan niveles normales.

El tratamiento del cancer de próstata se apoya en todos los hallazgos anteriores y los derivados a partir del estudio de otras entidades oncogénicas así como la farmacología de la quimioterapia no hormonal y la Medicina nuclear; estando dirigido basicamente a bloquear o eliminar los factores que en una u otra forma contribuyan al desarrollo y proliferación de las células malignas prostáti

ca, por lo que a través del tiempo se han utilizado diferentes procedimientos o medicamentos, de donde y haciendo omisión de ordenamiento y de la táctica a seguir de acuerdo a la estadificación del proceso, destacan: prostatectomía radical, orquiectomía, estrogenterapia, agonistas y antagonistas androgénicos, derivados imidazólicos (Ketoconazol), agonista gonadotrópicos - LHRH -, irradiación pélvica, implantación intersticial de I^{125} o Au^{198} , quimioterapia no hormonal (Ej: 5-fluoracilo, citoxan®) y recientemente bromocriptina y otros antagonistas dopaminérgicos (2, 28, 29, 38, 43).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta ahora, el estudio del cancer de próstata al igual que muchas otras neoplasias está rodeado de interrogantes y contradicciones, ello es debido a que se carece por el momento de la tecnología y metodologías de estudio apropiadas para comprender el proceso como un todo, por lo que la investigación iterativa o novedosa de aspectos relacionados, dará indudablemente conocimientos, soluciones o abrirá nuevas interrogantes. En este sentido, el valorar objetivamente los niveles séricos de testosterona libre y conjugada, de la hormona Folículo-estimulante, hormona Luteinizante y Prolactina, en dos muestras de la población mexicana afectada de cancer de próstata comparandolas además con una muestra control de no afectados, en edades correspondientes; podría dar crédito a observaciones aún no documentadas por nuestros servicios de Urología y Medicina nuclear, en donde al notarse una elevación de los niveles básicos de Prolactina y bajar la Testosterona circulante, independientemente del tratamiento, la progresión de la afección se incrementa, empeorando el pronóstico de vida.

HIPOTESIS

Ho .- No existen diferencias significativas entre los valores séricos de Prolactina, Testosterona conjugada y libre, hormona - Folículo-estimulante y hormona Luteinizante, de pacientes -- que padecen cancer de próstata con metástasis, pacientes con cancer de próstata sin metástasis y población no afectada de cancer de próstata, en edades correspondientes.

H1 .- Existen diferencias significativas entre los valores séricos de Prolactina, Testosterona conjugada y libre, hormona Folículo-estimulante y hormona Luteinizante, de pacientes que pa-- decen cancer de próstata con metástasis, pacientes con can-- cer de próstata sin metástasis y población no afectada de -- cancer de próstata, en edades correspondientes.

MATERIAL Y METODO

RECURSOS HUMANOS:

Criterios de Inclusión.

Se estudiaron 28 pacientes hospitalizados por el servicio de Urología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, durante el período Enero 85 - Enero 86, mayores de 50 años menores de 90 años, en quienes se practicó biopsia trans-rectal o resección trans-uretral de próstata y se demostró la presencia de cancer de próstata.

Los 28 pacientes fueron a su vez divididos en dos grupos; de acuerdo a si presentaban o no pruebas positivas de rastreo metastásico (clínico, radiológico o gammagráfico) óseo, visceral o linfático, así obtuvimos 19 pacientes con metástasis demostrable y 9 sin metástasis cabalmente demostrada.

Finalmente estos dos grupos fueron sub-divididos atendiendo necesidades clínicas y de comparación futura en dos sub-grupos etarios 50-69 años y 70-89 años; quedando entre los pacientes sin metástasis, 3 para el de 50-69 años y 6 entre los de 70-89 años, en cuanto a los pacientes con metástasis se distribuyeron así: 8 en 50-69 años y 11 entre los de 70-89 años.

Criterios de no inclusión.

No se incluyó aquellos pacientes que habiéndoseles demostrado padecer de cáncer de próstata:

- Fueron menores de 50 años y mayores de 89 años.
- No se les tomara las muestras para los análisis hormonales, el día o pocos días antes del inicio del tratamiento médico o intervención quirúrgica.
- Padecieran de: Diabetes, Hipertensión, Obesidad, Esterilidad antes de los 30 años, Insuficiencia renal, Cirrosis, Enfermedad -- cardio-pulmonar severa o algún trastorno endocrino.

Criterios de exclusión.

Se excluyó a aquellos pacientes que por cualquier razón su muestra fuera mal conservada, extraviada, confundida o insuficiente.

Criterios de inclusión - grupo control.

Se estudiaron 14 personas que acudieron al servicio de Cardiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, durante el período Noviembre 85 a Enero 86, mayores de 50 años menores de 89 años, en quienes por evaluación clínica y prueba de fosfatasa ácida se descartó patología de próstata.

Los 14 pacientes del grupo se dividieron en dos sub-grupos: 8 entraron al sub-grupo de 50 a 69 años y 6 al de 70 a 89 años.

Criterios de no inclusión - grupo control.

No se incluyó en este grupo aquellas personas que habiendo cumplido los requisitos de inclusión:

- Padecieran de: Diabetes, Hipertensión, Obesidad, Esterilidad antes de los 30 años, Insuficiencia renal, Cirrosis, Endocrinopatías, Cardiopatía limitante o invalidante o estuviese siendo tratado con algún medicamento que interfiriera con los análisis hormonales (44-46).

Criterios de Exclusión - grupo control.

Los mismos que se aplicaron al grupo de pacientes con cancer de próstata.

RECURSOS MATERIALES:

Todos los procedimientos fueron realizados en el Laboratorio del Servicio de Medicina nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, cuya capacidad instalada, satisface ampliamente las necesidades exigidas en este género de estudios.

METODO Y PROCEDIMIENTOS.

Previa exposición de propósitos y aceptación por parte de los 42 participantes, se procedió a evaluarlos clínicamente, revisar los expedientes clínicos y complementar los análisis necesarios para llenar los requisitos de inclusión.

De cada paciente se obtuvo 10 ml de sangre total, separando

el suero y almacenandose a -20°C hasta su análisis. La muestra de cada participante fue tomada bajo condiciones de ayuno, posterior a deambulaci3n y entre las 8 a 10 am.

En el Radioinmunoanálisis de la Testosterona conjugada, Testosterona libre y Prolactina se usó los reactivos de la casa Diagnostic Products Corporation y para la hormona Folículo-estimulante y hormona Luteinizante los reactivos de la casa CIS de Francia.

El procedimiento utilizado para la determinaci3n de Testosterona conjugada, Testosterona libre y Prolactina, es esencialmente el siguiente: Fijada una cantidad calculada de anticuerpo específi-co en el fondo de un tubo de ensayo, se agregan alícuotas del suero en estudio y de la hormona marcada con I^{125} en las proporciones indicadas por la casa fabricante de los reactivos, se incuba la mezcla por 3 a 18 horas según indicaciones; en esta etapa, se establece una "competencia" entre la hormona presente en el suero y la hormona marcada, por el anticuerpo fijado al tubo, de tal manera que cuando la concentraci3n de hormona presente en el suero es más alta, ésta se unirá en mayor proporci3n al anticuerpo; una vez terminada la incubaci3n se descarta el material no unido al anticuerpo y se procede a contar la radiaci3n residual del tubo, así que cuando el número de cuentas por minuto obtenido es bajo, en relaci3n al conteo de un tubo patr3n donde no se agregó suero, significa que la concentraci3n de hormona presente en el suero es alta y al llevar estos resultados a una curva graficada en base a muestras de concepciones conocidas, adquiriremos la concentraci3n correspondiente.

El procedimiento de Radioinmunoanálisis utilizado para la hormona Folículo-estimulante y hormona Luteinizante es similar al anterior, excepto que, el anticuerpo no está fijo al tubo y se utiliza otro anticuerpo precipitante dirigido contra el primero.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las pruebas utilizadas para el análisis estadístico (47-51), fueron las siguientes:

- Prueba de Kolmogorov-Smirnov, para comprobar distribución normal, en los valores de las muestras de cada grupo.
- Prueba de Bartlett, para demostrar o no, si las muestras de cada grupo, por hormona estudiada, tenía varianza homogénea.
- Prueba de Mann-Whitney, entre los grupos etarios, por hormona, para buscar diferencias significativas entre ellos.
- Prueba de Mann-Whitney y como prueba de apoyo *t* de Student para -- dos muestras independientes, de distribución normal y varianza desigual; utilizados entre los grupos: control, sin metástasis y con metástasis, para verificar o no diferencias significativas, en cada hormona.

Los cálculos matemáticos fueron realizados auxiliandonos de una calculadora programable Hewlett-Packard HP-11C.

$\alpha = 0.05$ para prueba de dos colas, nivel de significación.

RESULTADOS

Los coeficientes de variación intra-ensayo para cada hormona fueron menores de 8.

Utilizando las pruebas de Kolgomorov-Smirnov y de Bartlett, -- concluimos que las muestras de cada grupo, por hormona evaluada, tienen distribución normal ($p > 0.05$) y varianza heterogenea ($p < 0.02$)

PROLACTINA:

No se encontró diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los valores medios de los sub-grupos etarios inicialmente propuestos para el grupo control (GC), los pacientes con cancer de próstata sin metástasis (PCP.S/M) y los pacientes con cancer de próstata con metástasis (PCP.C/M). Basado en lo anterior se estableció un tercer grupo etario de 50-89 años para GC, PCP.S/M. y PCP.C/M. cuyos valores promedio y desviación standard fueron los siguientes: GC= 332.02 ± 94.3 pmol/l, PCP.S/M= 364.92 ± 156.58 pmol/l, PCP.C/M= 1052.64 ± 837.73 pmol/l. Al analizar las cifras observamos que no existen diferencias significativas ($p > 0.1$) entre el GC y los PCP.S/M., pero si entre GC y PCP.C/M ($p < 0.002$) y entre PCP.S/M y PCP.C/M ($p < 0.02$). Ver - tabla 1 y gráfico 1.

TESTOSTERONA CONJUGADA:

El análisis estadístico entre los valores séricos medios de los sub-grupos etarios, 50-69 años, 70-89 años, no reveló diferencias -- significativas ($p: > 0.05$), para el GC, PCP.S/M y PCP.C/M; por lo que la fusión de ambas establece un tercer grupo etario de 50-89 años cuyos valores promedio y desviación standard fueron los siguientes: GC= 8.18 ± 2.36 nmol/l, PCP.S/M= 7.21 ± 2.95 nmol/l, PCP.C/M= 3.85 ± 3.43 nmol/l, el análisis entre los tres grupos señaló que existen diferencias significativas ($p: < 0.002$) entre GC y PCP.C/M y entre --- PCP.S/M y PCP.C/M. No habiendo diferencias significativas ($p: > 0.1$) entre los valores medios del GC y PCP.S/M. Ver tabla 2 y gráfico 2.

TESTOSTERONA LIBRE:

Los valores séricos medios de testosterona libre en los sub-grupos etarios antes propuestos, no tuvieron diferencias significativas ($p: > 0.05$) al analizar el GC, PCP.S/M y PCP.C/M, así al unir ambos encontramos las siguientes cifras promedio y desviación standard: GC= 55.58 ± 20 pmol/l, PCP.S/M= 61.09 ± 22.74 pmol/l, PCP.C/M= 28.05 ± 31.31 pmol/l, al analizar los resultados en estos tres grupos, encontramos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el GC y PCP.S/M ($p: > 0.1$), pero si entre, GC y PCP.C/M ($p: < 0.01$) y, PCP.S/M y PCP.C/M ($p: < 0.01$). Ver tabla 3 y gráfica 3.

La correlación encontrada entre Testosterona conjugada y libre fue de 0.969 para todos los sujetos del estudio.

HORMONA FOLICULO-ESTIMULANTE:

Al igual que en las tres hormonas anteriores no hubo diferencias significativas ($p: > 0.05$) entre los sub-grupos etarios para GC, PCP.S/M y PCP.C/M, por lo que se reunieron los valores y formaron un grupo único de 50-89 años, cuyos valores promedio y desviación standard fueron los siguientes: GC = 3.23 ± 1.6 mUI/ml, PCP.S/M = 9.46 ± 4.68 mUI/ml y PCP.C/M = 4.46 ± 5.99 mUI/ml. Al someter estos valores al análisis estadístico, encontramos que existen diferencias significativas entre GC y PCP.S/M ($p: < 0.001$) y entre PCP.S/M y PCP.C/M ($p: < 0.002$), pero no entre GC y PCP.C/M ($p: > 0.1$). Ver tabla 4 y gráfico 4.

HORMONA LUTEINIZANTE:

El comportamiento de los valores séricos de la hormona Luteinizante fue similar a la Foliculo-estimulante; así, no hubo diferencias significativas entre los sub-grupos etarios 50-69 años y 70-89 años, para GC, PCP.S/M y PCP.C/M ($p: > 0.05$). Al fusionar los valores de los sub-grupos etarios encontramos los siguientes valores promedio y desviación standard: GC = 6.69 ± 3.56 mUI/ml, PCP.S/M = 14.79 ± 11.66 mUI/ml, PCP.C/M = 7.29 ± 8.31 mUI/ml. El análisis estadístico de las cifras precedentes señaló que existen diferencias significativas entre los valores medios del GC y PCP.S/M ($p: < 0.02$) y entre PCP.S/M y PCP.C/M ($p: < 0.002$), pero no entre GC y PCP.C/M ($p: > 0.1$). Ver tabla 5 y gráfico 5.

Tabla N°1. Niveles séricos promedio de Prolactina (pmol/l)*, en pacientes con cancer de próstata con y sin metástasis, y un grupo control. Distribuidos por grupos etarios. Señalada la D.S.. México D.F.. HE.CMR.** 1986.

Grupos etarios años	Controles			Pacientes con cancer de próstata sin metástasis - con metástasis					
	n	\bar{X}	D.S.	n	\bar{X}	D.S.	n	\bar{X}	D.S.
50-69	8	324.56 (7.40)	94.30 (2.15)	3	382.90 (8.73)	250.88 (5.72)	8	1,121.06 (25.56)	924.13 (21.07)
70-89	6	342.11 (7.80)	102.63 (2.34)	6	356.14 (8.12)	117.98 (2.69)	11	1,003.08 (22.87)	812.29 (18.52)
50-89	14	332.02 (7.57)	94.30 (2.15)	9	364.92 (8.32)	156.58 (3.57)	19	1,052.64 (24.00)	837.73 (19.10)

* pmol/l = ng/ml x 43.86

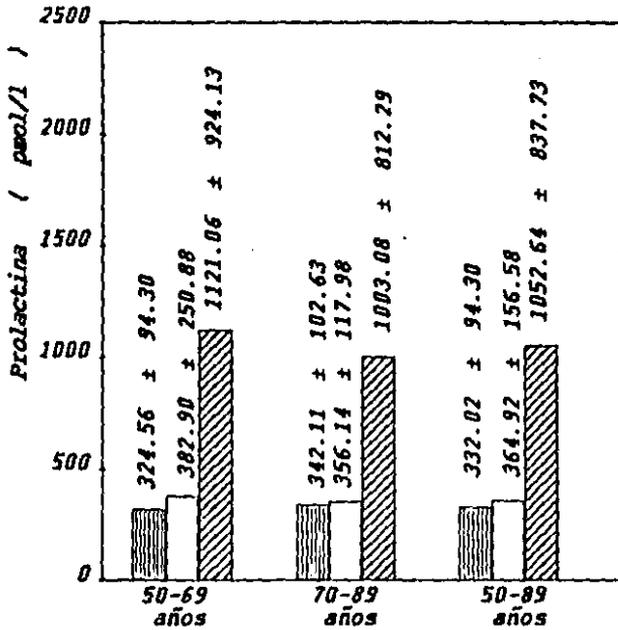
() = ng/ml

** Hospital de Especialidades

Centro Médico la Raza.

D.S. = Desviación Standard.

GRAFICO N° 1



▨ Grupo Control.

□ Pacientes con cancer de Próstata sin metástasis.

▨ Pacientes con cancer de Próstata con metástasis.

Tabla N°2.

Niveles séricos promedio de Testosterona conjugada (nmol/l)*, en pacientes con cancer de próstata con y sin metástasis, y un grupo control. Distribuidos por grupos etarios. Señalada la D.S. México D.F. HE.CMR.** 1986.

Grupos etarios años	Controles			Pacientes con cancer de próstata					
	n	\bar{X}	D.S.	sin metástasis			con metástasis		
	n	\bar{X}	D.S.	n	\bar{X}	D.S.	n	\bar{X}	D.S.
50-69	8	8.81 (2.54)	1.66 (0.49)	3	9.33 (2.69)	2.57 (0.74)	8	3.50 (1.01)	3.12 (0.90)
70-89	6	7.38 (2.13)	3.05 (0.88)	6	6.17 (1.78)	2.67 (0.77)	11	6.62 (1.91)	3.78 (1.09)
50-89	14	8.18 (2.36)	2.36 (0.68)	9	7.21 (2.08)	2.95 (0.85)	19	3.85 (1.11)	3.43 (0.99)

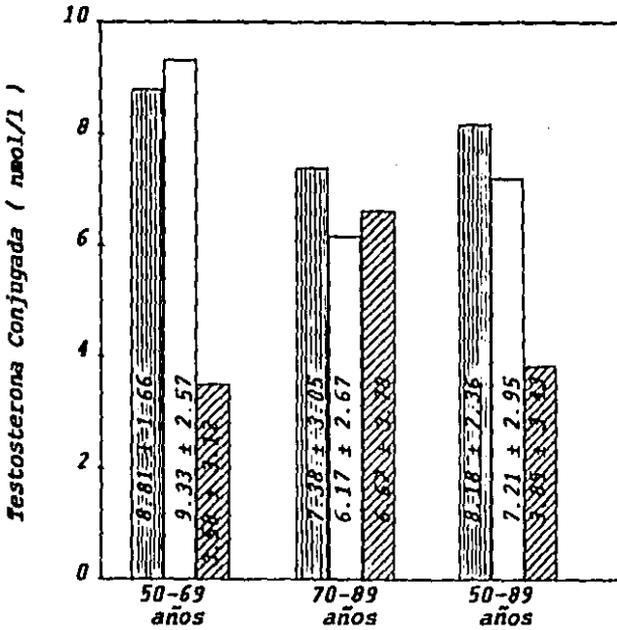
* nmol/l = ng/ml x 3.467

() = ng/ml

** Hospital de especialidades
Centro Médico la Raza.

D.S = Desviación Standard.

GRAFICO N° 2



▨ Grupo Control..

□ Pacientes con cancer de Próstata sin metástasis.

▨ Pacientes con cancer de Próstata con metástasis.

Tabla N°3. Niveles séricos promedio de Testosterona libre (pmol/l)*, en pacientes con cancer de próstata con y sin metástasis, y un grupo - control. Distribuidos por grupos etarios. Señalada la D.S.. México D.F HE.CMR.** 1986.

Grupos etarios años	Controles			Pacientes con cancer de próstata					
	n	\bar{X}	D.S.	sin metástasis			con metástasis		
	n	\bar{X}	D.S.	n	\bar{X}	D.S.	n	\bar{X}	D.S.
50-69	8	53.98 (15.57)	13.94 (4.02)	3	76.62 (22.10)	10.68 (3.08)	8	24.93 (7.19)	25.97 (7.49)
70-89	6	57.66 (16.63)	27.56 (7.95)	6	53.32 (15.38)	23.78 (6.86)	11	30.34 (8.75)	35.78 (10.32)
50-89	14	55.58 (16.03)	20.00 (5.77)	9	61.09 (17.62)	22.74 (6.56)	19	28.05 (8.09)	31.31 (9.03)

* pmol/l = pg/ml x 3.467

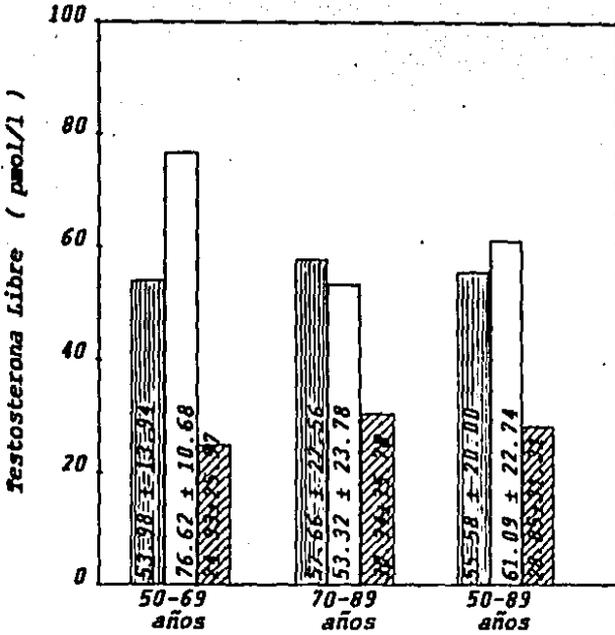
() = pg/ml

** Hospital de Especialidades

Centro Médico la Raza.

D.S. = Desviación Standard.

GRAFICO N° 3



▨ Grupo Control.

□ Pacientes con cancer de Próstata sin metástasis.

▨ Pacientes con cancer de Próstata con metástasis.

Tabla N°4. Niveles séricos promedio de hormona Folículo-estimulante (mUI/ml), en pacientes con cancer de próstata con y sin metástasis, y un grupo control. Distribuidos por grupos etarios. Señalada la D.S.. México D.F.. HE.CMR. * 1986.

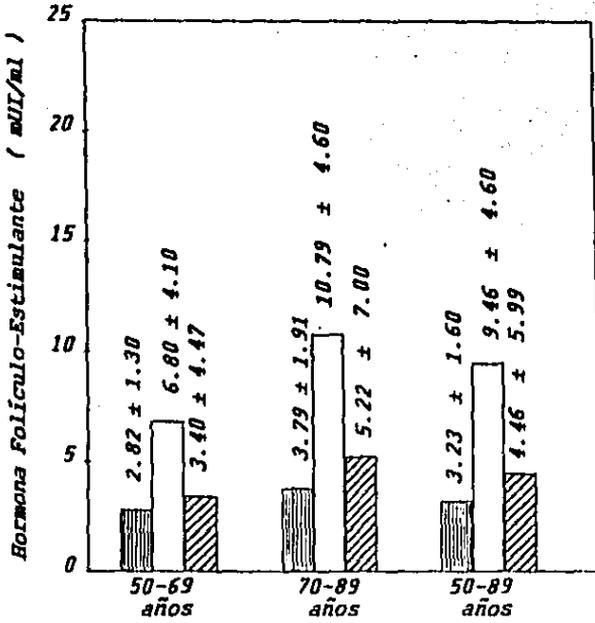
Grupos etarios años	Controles			Pacientes con cancer de próstata					
	n	\bar{X}	D.S.	sin metástasis			con metástasis		
	n	\bar{X}	D.S.	n	\bar{X}	D.S.	n	\bar{X}	D.S.
50-69	8	2.82	1.30	3	6.80	4.10	8	3.40	4.47
70-89	6	3.79	1.91	6	10.79	4.6	11	5.22	7.00
50-89	14	3.23	1.60	9	9.46	4.6	19	4.46	5.99

* Hospital de Especialidades

Centro Médico la Raza.

D.S. = Desviación Standard.

GRAFICO N° 4



▨ Grupo Control.

□ Pacientes con cancer de Próstata sin metástasis.

▨ Pacientes con cancer de Próstata con metástasis.

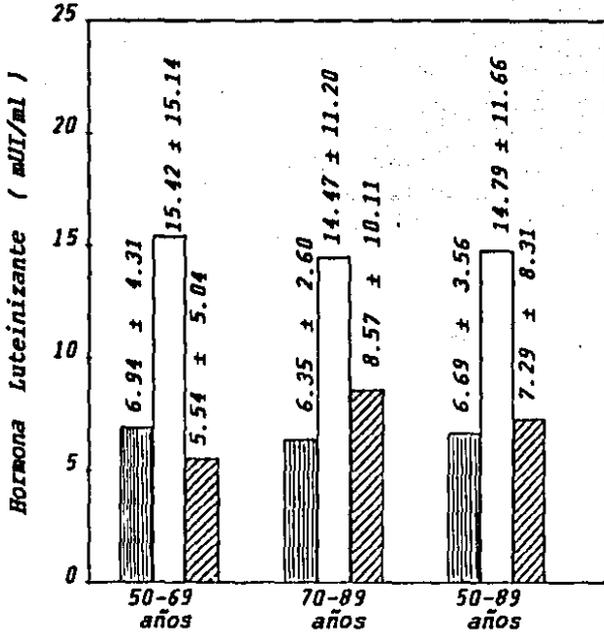
Tabla N°5. Niveles séricos de hormona Luteinizante (mUI/ml), en pacientes con cancer de próstata con y sin metástasis, y un grupo control. Distribuidos por grupos etarios. Señalada la D.S.. México D.F.. BE.CMR.* 1986.

Grupos etarios años	Controles			Pacientes con cancer de próstata sin metástasis - con metástasis					
	n	\bar{X}	D.S.	n	\bar{X}	D.S.	n	\bar{X}	D.S.
50-69	8	6.94	4.31	3	15.42	15.14	8	5.54	5.04
70-89	6	6.35	2.60	6	14.47	11.20	11	8.57	10.11
50-89	14	6.69	3.56	9	14.79	11.66	19	7.29	8.31

* Hospital de Especialidades
Centro Médico la Raza.

D.S. = Desviación Standard.

GRAFICO N° 5



▨ Grupo Control.

□ Pacientes con cancer de Próstata sin metástasis.

▨ Pacientes con cancer de Próstata con metástasis.

DISCUSION

PROLACTINA:

Los datos obtenidos para la Prolactina señalan que los pacientes que padecen cancer de próstata con metástasis, tienen cifras considerablemente más elevadas que las observadas tanto en el grupo control como en los pacientes con cancer sin metástasis, estando estas dos últimas dentro de los rangos de normalidad señalados por Mee y col. (28), y la casa fabricante del equipo diagnóstico (43,86 a 657.9 pmol/l), para personas de 50-89 años. Ahora bien, la pregunta a responder es la siguiente: ¿ La Prolactina se eleva antes de la aparición de metástasis o con la aparición de éstas ?. No tenemos una respuesta concluyente, sin embargo debemos hacer mención a dos observaciones: en ninguno de nuestros pacientes con cancer de próstata sin metástasis (aún cuando nuestros medios para descartar metástasis no hubiesen sido lo suficientemente exactos), encontramos cifras superiores a los 650 pmol/l; la segunda es la señalada por Mee y col. (28) refiriendo que uno de sus pacientes no tratado con estrógenos o Cypoterona pero si con orquiectomía bilateral, presentó niveles elevados de Prolactina (2.412 pmol/l) acompañado de dolor por enfermedad metastásica, fue tratado con implantación de ^{131}I , itriq, observandose mejoría del dolor y disminución de los niveles de Prolactina. Por lo

anterior, sería interesante especular hipótesis de como la célula metastásica interviene en la elevación de la Prolactina: 1- producción de una substancia que estimula directamente las células secretoras de Prolactina; 2- bloqueo del factor inhibidor de Prolactina una vez secretado. 3- se produce un substancia que interfiere en la elaboración -Hipotálamo- de factor inhibidor de Prolactina. Aún no existen respuestas, por ahora nuestros resultados difieren de los señalados por Harper y col. (21) y Hammond y col. (37) y son semejantes a los de Saroff y col. (20).

TESTOSTERONA CONJUGADA:

En nuestros grupos de estudio se aprecia una disminución significativa de los valores medios de Testosterona conjugada en el grupo de pacientes con cancer de próstata y metástasis, en relación a los otros dos grupos. Sin embargo, el valor medio de Testosterona conjugada en cada uno de los tres grupos es inferior a los reportados por otros autores (52-54) y la casa productora del equipo diagnóstico, - en grupos etarios de 50-89 años; no obstante sus rangos de dispersión son semejantes, pero si se considera que los métodos, condiciones étnica y ambientales son diferentes para cada uno de los estudios referidos, el valor medio de nuestro grupo control debe ser el marco de referencia a utilizar, por lo que, damos crédito a los hallazgos encontrados, pudiendose señalar como posible explicación el efecto directo inhibitorio que tiene la Prolactina, sobre la esteroidogénesis en las células de Leydig cuando esta hormona se encuentra elevada (2, 22).

TESTOSTERONA LIBRE:

El comportamiento de la Testosterona libre o fracción no unida de Testosterona circulante fue semejante a lo observado en la Testosterona conjugada; hubo una disminución significativa de los niveles séricos medios en pacientes con cancer de próstata y metástasis, en relación al grupo control y los pacientes con cancer de próstata sin metástasis.

Dado que existe una correlación muy alta ($r = 0.969$) entre Testosterona conjugada y libre, la explicación del hallazgo es semejante a la ofrecida al discutir Testosterona conjugada.

Al comparar los niveles séricos medios del grupo control (55.58 pmol/l) con el señalado por la casa productora del equipo diagnóstico (67.02 pmol/l), para personas de 50-89 años, encontramos que este último es superior, igualmente sus rangos, (0.7-22.9 y 11-28 pmol/l, respectivamente).

HORMONA FOLICULO-ESTIMULANTE:

Un interesante hallazgo fue observado en el grupo de pacientes con cancer de próstata sin metástasis; éstos presentaron niveles séricos medios de hormona Folículo-estimulante, significativamente superiores a los valores medios encontrados en pacientes con cancer de próstata y metástasis, y los del grupo control; estando estos dos últimos dentro de los niveles superiores de normalidad señalados por la casa elaboradora del equipo diagnóstico; para personas del sexo masculino.

No se encontró referencia publicada de tal observación, ni se tiene una explicación fisiopatológica satisfactoria, del porque estos pacientes, con cancer de próstata sin metástasis, tienen niveles séricos elevados de hormona Folículo-estimulante; sin embargo, al analizar cada uno de los miembros del grupo encontramos que tres de --- ellos tenían cifras de hormona Folículo-estimulante y hormona Luteinizante muy elevados, lo cual provoca que la media de población para este grupo se eleve, así, al excluirlos y realizar nuevamente el estudio estadístico, no se consiguió diferencias significativas entre los tres grupos, tanto para la hormona Folículo-estimulante como para la hormona Luteinizante. En cuanto a los tres pacientes con cifras elevadas, la revalorización clínica, revisión del expediente (evolución) y realización de otros estudios paraclínicos, no dió cabal explicación del porque ellos tenían elevadas estas hormonas, antes y después de iniciado el tratamiento.

HORMONA LUTEINIZANTE:

Al igual que en la hormona Folículo-estimulante, para esta hormona se encontró que los pacientes con cancer de próstata sin metástasis, tenían niveles séricos significativamente superiores a los observados para el grupo de pacientes con cancer de próstata y metástasis, y los del grupo control; siendo estos dos últimos semejantes en media y rangos a los indicados por la casa productora del equipo diagnóstico, como valores de referencia o normalidad.

Como ya fue discutido, el valor sérico medio de esta hormona, para los pacientes con cancer de próstata sin metástasis, puede estar afectado por los tres elevados niveles séricos muestrales que ampliaron la dispersión y elevaron el valor medio, porque a pesar de que el grupo tiene distribución normal la pequeña cantidad de observaciones individuales pudiera darnos resultados estadísticos erróneos; -- siendo necesario estudios con muestras más numerosas para así obtener conclusiones satisfactorias.

CONCLUSIONES

- Los niveles séricos de Prolactina estan elevados en pacientes que padecen de cancer de próstata con metástasis, no así en los pacientes con cancer de próstata sin metástasis; al ser comparados con un grupo control masculino de 50-89 años, que no padecen de enfermedad prostática, renal, hepática o endocrina.
- Los niveles séricos de Testosterona conjugada y libre, se encuentran disminuidos en los pacientes con cancer de próstata y metástasis, a diferencia de los pacientes con cancer de próstata sin metástasis, donde no hay diferencias significativas, al compararlos con los niveles séricos del grupo control antes mencionado.
- Los niveles séricos de hormona Folículo-estimulante y hormona Luteinizante en pacientes con cancer de próstata sin metástasis fueron más elevados que los observados en los pacientes con cancer de próstata y metástasis, y los del grupo control; siendo los de estos dos últimos semejantes.
- Existe en el cancer de próstata una relación directa entre eleva--

ción de Prolactina y presencia de metástasis.

- *Los valores séricos promedio y desviación standard para nuestro grupo control fueron: Prolactina = 332.02 ± 94.30 pmol/l, Testosterona conjugada = 8.18 ± 2.36 nmol/l, Testosterona libre = 55.58 ± 20 pmol/l, hormona Folículo-estimulante = 3.23 ± 1.60 mUI/ml, hormona Luteinizante = 6.69 ± 3.56 mUI/ml.*
- *Son necesarios estudios con muestras mayores y complementados con otras variables, para obtener una mejor comprensión de la etiopatogenia del cancer de próstata.*

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Huggins, C. and Hodges, C.V., *Studies on Prostate Cancer: I. the effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res., 1941, 1:293.*
- 2.- Williams, R.H. *Tratado de Endocrinología 6ª Edición. Edit. Interamericana, México D.F. 1984, p: 80-128, 308-376, 1344-1346.*
- 3.- Buttyan, R. and Olsson, C.A.: *Androgen receptor assays in advanced Prostatic Cancer; May 1984, vol.11, N°2 : 311-317.*
- 4.- Baum, W.C.: *Endocrine control of prostate carcinoma. Clinical and statistical survey of 1818 cases. J.A.M.A. 1950; 143 (15): 1317-1320.*
- 5.- Murphy, G.P., et al.: *Prostatic carcinoma: treated at Categorical Center, 1960-1969. N.Y. State. J. Med. 1975; 75: 1663.*
- 6.- Lehoux, J.G., Benard, B., and Elhilali, M. *Dihydrotestosterone receptors in the human prostate. 1. Nuclear concentration in normal, benign, and malignant tissues. Arch. Androl., 1980, 5:237-248.*
- 7.- Sydney, A. Shain, et al.: *Inability of Cytoplasmic or Nuclear Androgen Receptor Content or Distribution to Distinguish Benign from Carcinomatous Human Prostate. Cancer Res. August 1983, vol 43, 3691-3695.*

8. - Barrack, R. Evelyn, : *The nuclear matrix of the prostate contains acceptor sites for androgen receptors. Endocrinology, 1983, vol 113, N°1: 430-432.*
9. - Grimaldo, I. Juana, and A. Wayne Meikle, : *Increased levels of nuclear androgen in hyperplastic prostate of aging men. J. Steroid Biochem. 1984, vol. 21, N° 2, pp. 147-150.*
10. - Aragona Cesare, et al. : *Localization of prolactin binding in prostate and testis: The role of serum prolactin concentration on the testicular LH receptor. Acta Endocrinológica, 1977, 84: 402-409.*
11. - Barrack, R. Evelyn, et al. : *Subcellular distribution of androgen receptors in human normal, benign hyperplastic, and malignant prostatic tissues: Characterization of nuclear salt-resistant receptors. Cancer Res., March 1983, 43: 1107-1116.*
12. - Chanadian, R., Auf, G., and Williams, G. : *Relationship between prostatic cytoplasmic and nuclear androgen receptors in patients with carcinoma of the prostate. Eur. Urol., 1981, 7: 39-40*
13. - Rennie, P.S., and Bruchovsky, N. : *Hormone receptors in prostatic tissue. Res. Steroids, 1981, 9: 120-125.*
14. - Shain, S.A., and Boesel, R.W. : *Human prostate steroid hormone receptor quantitation: effects of temperature on assay parameters. Cancer Res., 1982, 42: 4849-4854.*
15. - Leake, A., et al. : *Subcellular distribution of zinc in benign and malignant human prostate: Evidencia for direct zinc androgen interaction. Acta Endocrinology (Copenh), Feb. 1984, 105(2) : 281-288.*

- 16.- Krieg, M. et al.: *Androgens and estrogens: Their interaction with stroma and epithelium of human benign prostatic hyperplasia and normal prostate. J. Steroid Biochem, 1983, vol. 19, N°1 pp 155-161.*
- 17.- Isaacs, J.T. et al.: *Changes in the metabolism of Dihydrotestosterone in the hyperplastic human prostate. J.C. Endocrinology and Metabolism, 1983, vol 56, N°1, pp 139-146.*
- 18.- Sule Odona, et al.: *Evidence for the association between blood prolactin and androgen receptors in BPH. J. of Urology, April 1985, vol. 1333, pp. 717-720.*
- 19.- Geller, J. et al.: *Tissue Dihydrotestosterone levels and clinical response to hormonal therapy in patients with advanced prostate cancer. J.C. Endocrinology and Metabolism, 1985, vol. 58, N°1, pp 36-40.*
- 20.- Saroff, J., et al.: *Measurements of prolactin and androgens in patients with prostatic diseases. Oncology, 1980, 37, 46-52.*
- 21.- Harper, M.E.A., et al.: *Plasma steroid and protein hormone concentration in patients with prostatic carcinoma, before and during oestrogen therapy. Acta Endocrinológica, 1976, 81, 409-426.*
- 22.- Fang, V.S. et al.: *Hypogonadism induced by a transplantable, prolactin-producing tumor in male rats: Hormonal and morphological studies. Endocrinology, 1974, vol. 95, N°4, pp 991-998.*
- 23.- Negro-Vilar, A. et al.: *Changes in serum prolactin and gonadotropins during sexual development of the male rat. Endocrinology, 1973, vol. 93, N°3, pp 650-664.*

- 24.- Geller, J. et al.: *DHT concentrations in human prostate cancer Tissue. J.C. Endocrinology and Metabolism, 1978, vol. 46, N°3, pp 440-444.*
- 25.- Robel, P.: *Hormono-dépendance de la prostate humaine. La Presse Médicale, Oct. 1984, 13, N°35, pp 2117-2119.*
- 26.- Moyer, W.H., and Geschwind, I.I.: *The action of Prolactin on the sex accessory glands of the male rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. June 2, 1972, vol. 141, pp 1017-1021.*
- 27.- Berry S.T., et al.: *Comparative aspects of prostatic growth and androgen metabolism with aging in the dog versus the rats. Endocrinology, Feb. 1984, 114 (2): 511-20.*
- 28.- Mee A.D., Khan O. and Mashiter K.: *High serum Prolactin associated with poor prognosis in carcinoma of the prostate. British Journal of Urology, 1984, 56, 698-701.*
- 29.- Pollack a., et al.: *Effects of the Gonadotropin releasing hormone agonist in the tissue prostatic of rats. J. Urol., 1984 Feb., 131(2): 399-403.*
- 30.- Rose D.P., et al.: *Hormone levels in prostatic fluid from healthy finns and prostate cancer patients. Eur. J. Cancer Clin. Oncology, Oct 1984, 20 (10): 1317-1319.*
- 31.- Wilson Jean D.: *Recent studies on the mechanism of action of Testosterone. The New England Journal of Medicine, Dec. 21, 1972 vol. 287, N°25, pp 1284-1290.*

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- 32.- Asano M., et al.: Inhibition of prostatic growth in rabbits with anti-ovine Prolactin serum. *J. Urology*, Aug. 1971, vol.106, pp 248-256.
- 33.- Finkelstein J.: *Endocrinología de la Adolescencia*. *Clin. Ped. N. Am.* 1980, 9: 55-65.
- 34.- Aragona C. and Friesen H.G.: Specific Prolactin binding sites in the prostate and testis of rats. *Endocrinology*, 1975, vol. 97, N°3, pp 677-684.
- 35.- Huggins, C. and Russell, P.S.: Quantitative effects of hypophysectomy on testis and prostate of dogs. *Endocrinology*, 1946, 39: 1.
- 36.- Farnsworth, W.E. et al.: Interaction of prolactin and testosterone in human prostate. *Urol. Res.*, 1981, 9:79.
- 37.- Hammond, T.L., et al. Serum FSH, LH, and prolactin in normal males and patients with prostatic diseases. *Clinical Endocrinology*, 1977, 7: 129-135.
- 38.- Jones, G.W.: Diagnosis and management of prostate cancer. *Cancer*, 1983, 51: 2456-2459.
- 39.- Santen, R.J. et al.: Evaluation of synthetic agonist analogue of gonadotropin releasing hormone (leuprolide) on testicular androgen production in patients with carcinoma of prostate. *Urology*, Feb. 1985, 25 (2 suppl): 53-57.
- 40.- Taylor, M.C.: Luteinising hormone releasing hormone analogue for prostatic cancer (Letter). *Br. Med. J. (Clin. Res.)*, Feb. 2 1985, 290 (6465): 395-396.

- 41.- Trachtenberg, J.: *The effects of Ketoconazole on Testosterone production and normal and malignant androgen dependent tissues of the rat adult. J. Urology, Sep 1984, 132(2): 599-601.*
- 42.- Tomic, R. et al.: *Effects of external radiation therapy for cancer of the prostate on the serum concentration of Testosterone, Fsh, LH and Prolactina. J. Urology, Aug 1983, 130 (2): 287-289.*
- 43.- Altvein, J.E. and Jacobi, G.B.: *Adjunctive bromocriptine therapy in advanced prostatic cancer. Antihormone. Bedeutung in der Urologie, 1981, p. 223.*
- 44.- Pugeat, M.M. et al.: *Transport of steroid hormones: Interaction of 70 drugs with Testosterone-binding globulin and Corticosteroid-binding globulin in human plasma. J.C. Endocrinology and Metabolism, 1981, vol. 53, N°1, pp 69-75.*
- 45.- Gradwohl.: *Métodos diagnósticos del Laboratorio Clínico. Sonnenwirth. A.C., Jarett L. Eds. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires. 1983.*
- 46.- Cecil. *Textbook of Medicine. Wyngaarden J.B. Smith LL. H. Jr. Eds. W.B. Saunders Company USA. 1982.*
- 47.- Daniel, Wayne W.: *Bioestadística. Editorial Limusa S.A., 1984, México, D.F.*
- 48.- Siegel Sidney,: *Estadística no paramétrica. Editorial Trillas, S.A., México D.F., Novena reimpression, Enero 1985.*
- 49.- Gilbert Norma,: *Estadística. Nueva Editorial Interamericana, S A., México, D.F. Primera Edición 1981.*

- 50.- Bourke G.J. y McGilvray J.: *Interpretación y utilización de la Estadística Médica*. Editorial Espaxs, Barcelona 1978.
- 51.- Williams F.: *Razonamiento estadístico*. Editorial Interamericana S.A., México D.F. Primera Ed. 1982.
- 52.- Harman, S.M. and Tsitouras, P.D.: *Reproductive hormones in aging men. I. Measurement of sex steroids, basal Luteinizing hormone and Leydig Cell response to human chorionic gonadotropin*. J.C. *Endocrinology and Metabolism*, 1980, vol. 51, N°1, pp. 35-40.
- 53.- Vermeulen, A. et al.: *Testosterone secretion and metabolism in male senescence*. J.C. *Endocrinology and Metabolism*, 1972, vol.34 N°4, pp. 730-735.
- 54.- Stearns, E.L. et al.: *Declining testicular function with age. Hormonal and clinical correlates*. *The American Journal of Medicine*, Nov. 1974, vol. 57, pp. 761-766.