

Hospital Español de Buenos Aires

Servicio de Urología

Jefe

Prof. Dr. Jose Casal

Cancer de la Prostata:

Correlación clínica e histológica de la acción de la estrogenoterapia.

Dr. Alberto Muzio

Dr. Juan José Solari

Dr. José María Monserrat

Desde la instalación de la estrogenoterapia en el cáncer de la próstata, la observación más notable, ha sido, la disparidad de respuesta del tumor a dicha terapia. Así hemos encontrado pacientes que presentaron la desaparición clínica del tumor, desaparición total de la sintomatología e incluso de las metástasis óseas, más aún, uno de nuestros enfermos tiene una evolución que alcanza los 10 años en aceptable estado de salud. Paralelamente a ellos otros evolucionaron hacia la diseminación tumoral y muerte por caquexia cancerosa, sin respuesta alguna a la estrogenoterapia.

OBJETIVO DEL TRABAJO

Ante esta observación, hemos vislumbrado la posibilidad de encontrar en estos pacientes, los elementos que los distinguieran en esa evolución, es decir, tratar de buscar qué ha pasado en nuestros enfermos luego de la estrogenoterapia, investigar si existen modificaciones orgánicas y si así fuera, qué diferencias hay entre las presentadas por los que tuvieron evolución favorable y aquellos que así no lo hicieron.

Planteado este objetivo nos abocamos al problema de encontrar las modificaciones producidas por la estrogenoterapia y luego compararlas con la evolución clínica. Partimos de la base ya demostrada, de que la acción de los estrógenos tiene varios órganos efectores en el hombre: testículos, próstata, uretra, médula ósea, mamas, saliva, suprarrenales y en general sobre todo el organismo. Una vez encontrado el resultado de la correlación clínica-histológica, tratar de lograr la interesante conclusión práctica, de usarla para realizar un pronóstico en el cáncer de la próstata, sin perjuicio de que en el transcurso de la investigación surjan otras aplicaciones en el control de enfermos con esta patología.

Orientados por algunos hallazgos personales sobre las modificaciones producidas en el epitelio de la próstata de la terapia estrogénica, hemos decidido volver sobre el tema, ampliar la investigación al tejido conjuntivo de dicho órgano e incluir a la uretra en nuestra experiencia.

METODO DE TRABAJO

Hemos estudiado así a 20 pacientes con el siguiente plan:

- 1.- Una vez sospechado el cáncer de la próstata clínicamente, realizamos punción biopsia del órgano por vía transrectal.
- 2.- Confirmado el diagnóstico histológico, comenzamos el tratamiento con Sal disódica de Difosfato de Dietil Dioxi estilbestrol una ampolla diaria, total 30 ampollas, es decir, 15 gs., luego se continuó con 25 mg. diarios de Dietil Etil Bestrol, por vía oral.

- 3.- Luego realizamos una nueva punción biopsia, por medio de la cual investigamos las modificaciones producidas por el tratamiento.
- 4.- El intervalo entre la primera y la segunda biopsia fue distinto en cada caso. Varió desde 10 días el más precoz, hasta 10 años, el más tardío.
- 5.- El patólogo estudió la descripción de las modificaciones histopatológicas sin conocer la evolución del paciente, hemos comparado así, estos datos con los elementos clínicos.
- 6.- En una primera etapa estudiamos las modificaciones del epitelio prostático y luego agregamos las concernientes al tejido conjuntivo.
- 7.- Antes de iniciar el tratamiento y luego del mismo con intervalos variables, practicamos un escobillado de la uretra peneana, con el fin de observar posibles modificaciones celulares a ese nivel.
- 8.- Hemos observado asimismo las modificaciones de la uretra prostática, a través de la punción biopsia, que en algunos casos nos proporcionó material uretral.
- 9.- La acción sobre la uretra, la hemos investigado también por medio de uretrografías.

TECNICAS HISTOLOGICAS: El material fue incluido en parafina, coloreándose los preparados con Hematoxilina - Eosina, P.A.S. y en algunos casos con tricrómico de MASSON. Con lo obtenido por escobillado uretral, se realizaron extendidos que fueron coloreados con iguales técnicas.

RESULTADOS DE LA INVESTIGACION

1.- MODIFICACIONES EN EL CARCINOMA PROSTATICO A.- ALTERACIONES EN EL TEJIDO EPITELIAL

Es evidente que la estrogeneroterapia es capaz de producir fenómenos involutivos, más o menos marcados a nivel de las células tumorales, como también es evidente que en algunos casos no hemos podido encontrar ninguna alteración citológica o histológica del tumor.

FENOMENOS INVOLUTIVOS

Cuando aparecen fenómenos involutivos los mismos son de distintas características, pudiendo presentarse aislados o en conjunto.

- 1.- **Vacuolización:** las células tumorales aumentadas de tamaño a expensas del citoplasma, el cual se clarifica, pudiendo aparecer algunas vacuolas intracitoplasmáticas. Es decir, aparece un edema intracelular, que puede llegar a borrar por completo la luz acinar.
- 2.- **Picnosis nuclear:** moderada o muy marcada, con intensa hipercromía e irregularidades nucleares, que le pueden conferir a los núcleos tumorales un aspecto más atípico que el que presentan los tumores no tratados. Sin embargo, observados detenidamente, se comprueba que son núcleos involutivos, en regresión, sin actividad
- 3.- **Cariolisis y cariorrexis**
- 4.- **Disgregación acinar:** con células que descaman en la luz de las glándulas tumorales.
- 5.- **Disgregación celular**
- 6.- **Atrofia celular:** donde se observan células tumorales muy pequeñas, con escaso citoplasma denso, núcleos irregulares y picnóticos, en general estas células se disponen aisladas unas de las otras, ampliamente separadas por abundante estroma y es difícil poder afirmar su naturaleza tumoral si no hubiera una biopsia previa o se desconociera que el enfermo está con tratamiento hormonal. Este tipo de alteración regresiva es la más intensa que es dable observar.

Subjetivamente, hemos dividido a los fenómenos regresivos observados de

la siguiente manera:

- a.- NULOS
- b.- LEVES
- c.- MODERADOS
- d.- MARCADOS
- e.- INTENSOS

NULOS.- No existe diferencia histológica entre la primera y segunda biopsia.

LEVES.- Moderado edema citoplasmático. Algunas picnosis nucleares.

MODERADOS.- Frecuentes picnosis, disgregación acinar.

MARCADOS.- Picnosis, cariorrexis, cariólisis, disgregación acinar y celular.

INTENSOS.- Atrofia celular.

Queremos destacar que entre los criterios histológicos de involución no tomamos en cuenta las mitosis, por cuanto en muchos tumores prostáticos es difícil localizarlas, aún cuando se trate de blastomas extensos no tratados. Las modificaciones histológicas son de temprana aparición. En nuestro caso más precoz, la segunda biopsia fué obtenida a los 10 días de comenzado el tratamiento y en ella los fenómenos regresivos son bien evidentes, aunque no de una gran intensidad, seguramente por el corto tiempo transcurrido, aunque la respuesta clínica fue excelente.

RELACION ENTRE LOS HALLAZGOS ANATOMOPATOLOGICOS Y CLINICOS

Regresión histológica marcada o intensa. Correspondió a 12 pacientes con muy buena evolución clínica.

Regresión histológica moderada o leve. Correspondió a 6 casos, de los cuales 5 no mejoraron y 1 falleció a los tres años.

Regresión histológica nula. Correspondió a 2 casos, todos fallecidos.

Los pacientes muy mejorados y que aún viven son 12, 1 con 10 años de tratamiento, 1 con 8 años, 1 con 6 años, 1 con 5 años, 1 con 4 años, 2 con 3 años, 2 con 2 años, 3 con 1 año.

Los pacientes con regresión histológica nula que fallecieron son dos, su muerte se produjo luego de 2 años de tratamiento. En líneas generales, aunque no de un modo absoluto, podemos decir que las mejores respuestas se obtienen en enfermos portadores de adenocarcinomas diferenciados o semidiferenciados, siendo mucho más pobre o nula la respuesta en enfermos con adenocarcinomas indiferenciados.

Hay excepciones, un enfermo con un tumor diferenciado falleció sin respuesta a la estrogénoterapia, mientras que otro con un tumor indiferenciado presentó muy buena respuesta clínica e histológica a los 10 días de tratamiento. Hemos encontrado también metaplasia pavimentosa en los acinos glandulares, es digno de mencionar que esta variante puede encontrarse también en las prostatitis crónicas, infartos de próstata y litiasis de dicho órgano.

B.- ALTERACIONES DEL TEJIDO CONJUNTIVO.

Las publicaciones acerca de la acción de la estrogénoterapia sobre el tejido conjuntivo de la próstata, son más escasas que las realizadas con respecto al tejido epitelial. Recordaremos, basándonos en Bloom y Fawcett, que el tejido conjuntivo, está formado por sustancia intercelular y elementos celulares.

La sustancia intercelular es la más importante y consta de:

- 1.- Fibras colágenas.
- 2.- Fibras elásticas.
- 3.- Fibras reticulares.
- 4.- Sustancia amorfa fundamental.

Los elementos celulares son:

- 1.- Fibroblastos.
- 2.- Células indiferenciadas.
- 3.- Macrófagos (Histiocitos)
- 4.- Células emigrantes.

Diremos también, siguiendo a los mismos autores, que la sustancia fundamental, que como veremos es de capital importancia en nuestra investigación, es una mezcla de proteínas -colágeno y glucoproteínas-, hidratos de carbono, lípidos y agua. En el seno de esta sustancia fundamental se encuentra el líquido hístico, cuya función es realizar el intercambio de metabolitos entre la sangre circulante y las células del tejido.

Sabemos también, que la viscosidad de este tumor es afectada por algunos elementos, fundamentalmente por la hialuronidasa, también la modifican la relaxina, y la hormona adrenocorticotropa. Nosotros investigaremos aquí las modificaciones producidas en la sustancia fundamental por la acción de los estrógenos.

En algunos órganos como la próstata, la sustancia fundamental forma la membrana basal, considerada un espesamiento de la misma, subyacente al epitelio, aunque actualmente se discute si su formación no depende del propio epitelio.

En la **próstata normal**, el estroma es de tipo conectivo muscular, siendo el primero denso con fibras colágenas, reticulares, algunas elásticas y con elementos celulares: fibroblastos, histióides y en ocasiones células plasmáticas. Rodeando a los acinos existe una **membrana basal** constituida por la condensación de la sustancia fundamental y fibras de reticulina. Esta estructura se visualiza con nitidez en los cortes coloreados con P.A.S..

En el **cáncer no tratado de la próstata**, se observa que el estroma es más laxo que el normal, se colorea menos intensamente con el P.A.S. y no se visualizan membranas basales rodeando a las células tumorales. Se aprecia además, que la proliferación tumoral destruye a las fibras musculares.

En los enfermos **tratados con estrógenos y que no han presentado mejoría clínica**, la imagen histológica es similar a la observada en los enfermos no tratados, es decir, no se observa condensación del estroma ni presencia de membrana basal.

En los enfermos **tratados con estrógenos y que evidencian mejoría clínica**, encontramos modificaciones del estroma, Dichas modificaciones no son precoces, pues no las hemos observado en aquellos enfermos que si bien mejoraron clínicamente y la histología reveló alteraciones epiteliales, el tiempo de tratamiento era inferior a los 3 meses. Recién después de estos 3 meses comienza a observarse un paulatino refuerzo del estroma, el cual se hace más denso, con mayor abundancia de fibras colágenas, coloreándose más intensamente con el P.A.S. lo cual indica un aumento de glucoproteínas y mucopolisacáridos neutros polimerizados.

A medida que el tiempo de tratamiento se extiende y la respuesta clínica continúa siendo favorable, la condensación del estroma es más y más intensa, apareciendo membranas basales rodeando a los acúmulos de células tumorales, las que por otra parte, presentan los intensos procesos involutivos ya comentados.

2.- MODIFICACIONES EN LA URETRA

A. ALTERACIONES EN LA HISTOLOGÍA.

En los pacientes tratados por largo tiempo con estrógenos, encontramos modificaciones de la uretra, consistentes en un marcado engrosamiento de la mucosa, la que en ocasiones adquiere un aspecto papilomatoso. Existe además, una metaplasia escamosa con queratinización de algunas células superficiales. Las células de los estratos intermedios se colorean intensamente con gránulos P.A.S. positivo.

Estas alteraciones son bien observables en el material biopsico, mientras que en el material obtenido por escobillado no hemos podido obtener elementos de juicio histológico categóricos, como para considerar de utilidad a este procedimiento en la investigación de la respuesta estrogénica de la mucosa uretral en el cáncer prostático.

3.- ALTERACIONES EN LA URETROGRAFÍA

A esos hallazgos histológicos en la uretra, clínicamente suele corresponder la estrechez de la uretra, bien visualizada en los pacientes con largo tratamiento y con controles uretrográficos periódicos, partiendo de una imagen radiológica previa a la terapia, donde solo se encontraban las alteraciones propias del tumor prostático.

Es de importancia hacer notar, que ante los primeros hallazgos de este tipo, seguimos investigándolos, pero vimos que la mayoría de los pacientes no presentan estas alteraciones propias de la estrechez de uretra. En general, consideramos que las alteraciones de la uretra, tanto histológicas como uretrográficas, no tienen un valor práctico para el control y pronóstico del cáncer de la próstata.

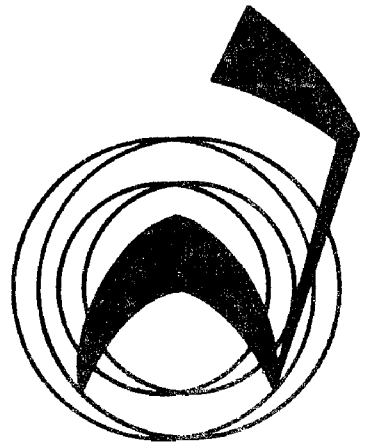
CONSIDERACIONES

En la literatura mundial encontramos antecedentes de nuestra investigación. Arcadi, investigó las modificaciones del tejido conjuntivo en la rata y en el hombre, luego de la administración de estrógenos y bajo la acción de soluciones buffer y enzimas como la hialuronidasa, también fué usada la toxina del *Clostridium Welchii*. Encontró que en el cáncer de la próstata humana no tratado, la glucoproteína fue rápidamente soluble ante la acción de la toxina del *Clostridium Welchii*. Los estrógenos disminuyeron notablemente la solubilidad de la sustancia fundamental, particularmente en la membrana basal. En la rata halló respuestas similares.

Encontró también, en el cáncer no tratado, escasa visibilidad de la membrana basal: en el cáncer tratado halló franca presencia de la membrana basal. Stearns y Gordon, consideran que los cambios histológicos son una respuesta clínica a los estrógenos. Citan a Parke y Zuckerman, quienes afirman que los estrógenos pueden causar metaplasia, produciendo estratificación del epitelio y metaplasia escamosa.

Nicol y colaboradores, interpretan las modificaciones halladas en la sustancia fundamental de la próstata, como que los estrógenos estimulan los macrófagos del retículo endotelio en el bazo, hígado y ganglios linfáticos movilizan a los mismos en esos órganos y producen su acumulación en los órganos sexuales secundarios. La fibrosis que encontramos en la próstata después del tratamiento estrogénico, se debería entonces, a la llegada de macrófagos al órgano, su transformación en fibroblastos y más tarde en tejido fibroso.

Magarey y Baun demostraron que los estrógenos pueden estimular la actividad fagocitaria del sistema retículo endotelial en el hombre y ratificaron este efecto estrogénico, comprobando que los estrógenos suministrados simultáneamente con radioterapia, disminuyen la depresión de la actividad fagocitaria que habitualmente produce ésta. No obstante todo ello, aún se afirma que los macrófagos en la próstata pueden ser formados parcialmente



Dioxadol[®]
⟨ d-propoxifeno + terapirol ⟩

Analgésico total

 **Bagó**

in situ. Nosotros pensamos que la fibrosis que prima en el tejido conjuntivo, no sería una reacción directa a la acción estrogénica, sino una reacción fibrosa a la destrucción que sufre el epitelio por los estrógenos pues en nuestra experiencia pudimos ver que la alteración epitelial es mucho más precoz que la producida en el tejido conjuntivo.

CONCLUSIONES

- 1.- La disparidad de evolución clínica hallada en nuestros pacientes, presenta una clara correlación con la respuesta histopatológica del tumor.
- 2.- Ante la acción estrogénica, las alteraciones del tejido epitelial, cuando son intensas o marcadas, corresponden a una buena evolución clínica, cuando no existe respuesta histológica, o ésta es escasa, el paciente presenta diseminación tumoral relativamente temprana.
- 3.- El tejido conjuntivo reacciona ante los estrógenos, en los casos de buena evolución clínica, condensando la sustancia fundamental y mostrando mayor visualización de la membrana basal. En los pacientes con mala respuesta clínica, existe un tejido conjuntivo más laxo y una escasa o nula membrana basal, rodeando a los acinos.
- 4.- Las alteraciones del epitelio son más precoces que las del tejido conjuntivo.
- 5.- En términos generales podemos afirmar que los tumores indiferenciados presentan menos modificaciones histológicas, y por lo tanto, peor evolución.
- 6.- Para el estudio de las modificaciones uretrales, es más útil la biopsia que el escobillado de la mucosa.
- 7.- Las estenosis de la uretra halladas en pacientes con largo tiempo de estrogenoterapia, correspondiendo a metaplasia del órgano son poco frecuentes.
- 8.- Las modificaciones histológicas constituirían la mejor explicación de la acción favorable de la estrogenoterapia.

HIPOTESIS SOBRE APLICACION CLINICA DE NUESTRA EXPERIENCIA

Al observar estas conclusiones, pensamos que se abre con ellas, un campo de posibilidades de aplicación clínica, que merece el intentar la búsqueda del respaldo de nuevas investigaciones.

Estas posibilidades son:

- 1.- Usar la punción biopsia control, con el fin de realizar un pronóstico en el cáncer de la próstata, en base a la acción de la estrogenoterapia sobre el tumor.
- 2.- Posibilidades de control de la terapia estrogénica en los siguientes casos:
 - a) Cuando la evolución es desfavorable, no logrando la remisión de la sintomatología ni la involución del tumor al examen clínico y coincidiendo esto con que los fenómenos regresivos histológicos del tumor son nulos, creemos tener una base para no seguir suministrando una droga que ha demostrado ser ineficaz, y que por otra parte no está libre de riesgos.
 - b) Como habitualmente comenzamos el tratamiento con dosis elevadas, para luego continuar con dosis de mantenimiento, la biopsia podría marcar con las modificaciones histológicas, el paso de una a otra dosis, como signo elocuente de impregnación estrogénica.
 - c) Cuando la sintomatología ha desaparecido, recuperación de la micción espontánea normal, ausencia de infección, desaparición de los caracteres neoplásicos de la próstata al tacto rectal, coincidiendo todo ello con fenómenos involutivos marcados o intensos, ¿no planteará para el futuro la posibilidad que la estrógenoterapia pierda su característica de permanente hasta tanto se prolongue la vida del paciente? . Creemos que se podría, al

menos, reducir a ínfimas dosis, alejando así los riesgos en el campo cardiovascular.

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

- 1.- Huggins C.- The treatment of Cancer of the prostate *Canad. M.A.J.*, 50:301, 1944.
- 2.- Huggins C.- Duality of human prostate in response to estrogens. *J. Urol.* 59:258, 1948.
- 3.- Schirmer J. Hormonal therapy of prostatic cancer, a correlation between histologic differentiation of prostatic cancer and the clinical course. *Urol. Digest* 4:115, 1965.
- 4.- Hecker, Kretschmer J.- Carcinoma of the prostate treated with diethylstilbestrol, hystológico changes. *J.A.M.A.* 119: 1087, 1942.
- 5.- Arcadi J. Role of the ground sustance in atrophy of normal and malignante prostatic tissue following estrogen administration and orquiectomy *J. Clinic Endocrin.* 14: 1113, 1954.
- 6.- Stearns D.S. and Gordon S.K. Changes in microscopic pathologic of prostatic carcinoma following estrogen therapy and surgery, *J. Urol.* 79: 333: 1958.
- 7.- Regek P.R., Copland M.M. Wood F.M., Malvil P.D. Histological studies of carcinoma of the prostate treated by estrogen *J. Urol.* 66:379, 1951.
- 8.- Nicol T. Helmy I.D., and Abou-Zikry A. A Histological explanation for beneficial action of endocrine therapy in carcinoma of the porstate. *Brit. J. Surg.* 40:166, 1952.

*

IMPRESO EN AGOSTO DE 1977

*