

UTILIDAD CLINICA DE LA DETERMINACION DEL ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO EN LA EVALUACION DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA

PREMIO "DR. ALEJANDRO CALVO LAIRET"

DR. CARREIRO RODRIGUEZ M, DR. CAMACHO RODOLFO, DRA. DOS RAMOS URMILA, DRA. LIRA OFELIA, DR. GIANONNI MIGUEL A, DRA. PASTRAN ZULAY, DRA. BRICEÑO IDELYSA, DRA. OLIVEROS ALEJANDRA.

RESUMEN: El antígeno prostático específico es uno de los marcadores tumorales que se utilizan con mayor frecuencia en la práctica clínica. Su uso para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con cáncer de próstata es un hecho bien establecido. Durante muchos años su presencia se pensó era exclusiva de esta glándula y por ende del sexo masculino. La evidencia reciente sugiere que puede estar presente en otros tejidos y tumores, incluyendo el cáncer de mama. El presente trabajo evaluó la utilidad de determinación sérica de este marcador en 84 pacientes con cáncer de mama (24 con evidencia de enfermedad y 60 sin evidencia de la misma), utilizando como grupo de control 84 pacientes pareados por edad y sexo sin evidencia de enfermedad mamaria corroborada por historia, examen físico y en algunos casos por mamografía y eco mamario realizado en último año.

Los resultados obtenidos no demostraron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico en las concentraciones promedio de PSA entre el grupo de pacientes con cáncer de mama (con y sin evidencia de enfermedad) y el grupo de control, ni tampoco con los antecedentes de uso de ACO o tratamiento hormonal sustitutivo, hirsutismo, uso de tamoxifen, presencia de receptores estrogénicos o de progesterona positivos en el grupo de pacientes con cáncer de mama. Encontrando a diferencia de los hallazgos reportados en la literatura internacional que en el grupo de control los valores de PSA elevados se asociaban con una edad menor a los 50 años ($p=0,02$), el uso de ACO ($p=0,05$), y ausencia de menopausia ($p=0,05$).

Palabras clave: Antígeno prostático específico (PSA), cáncer de mama, marcadores tumorales, hirsutismo, menopausia.

INTRODUCCION

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente y representa la segunda causa de muerte por enfermedades malignas en la mujer⁽¹⁾, constituyendo un problema de salud pública. Esta situación se debe en parte a los siguientes factores:

1. Su elevada incidencia: que se encuentra en 56,4 casos por cada 100.000 habitantes. Aproximadamente 1 de cada 10 a 13 mujeres desarrollarán cáncer de mama a lo largo de su vida⁽²⁾, manteniéndose un incremento estable en la incidencia de la enfermedad a lo largo de los últimos 20 años⁽³⁾.

* Departamento de Medicina Interna, Unidad de Oncología Médica y Servicio de Bioanálisis Hospital General de IVSS Dr. Domingo Luciani, Caracas, Venezuela.

2. Su elevada mortalidad: es la principal causa de muerte en mujeres entre 40 y 44 años de edad, siendo una de las tres principales causas de muerte hasta los 60 años. Para 1993 la Sociedad Americana del Cáncer estimada que se producirían 189.000 nuevos casos de la enfermedad en los Estados Unidos y que morirían aproximadamente 44.000 mujeres por esta causa⁽³⁾.
3. La ausencia de un tratamiento efectivo que modifique el pronóstico de la enfermedad: A pesar que la tasa de supervivencia de los pacientes con cáncer ha mejorado en las últimas dos décadas, la de los pacientes con cáncer de mama ha permanecido esencialmente sin cambios⁽³⁾. Más del 50% desarrollarán enfermedad metastásica a hueso, y muchas de ellas en forma subsecuente tendrán metástasis hepáticas⁽⁴⁾, lo que contribuye a aumentar significativamente la morbilidad y explicar el porqué se produce una mortalidad tan elevada.
4. El elevado costo de su tratamiento: Incluye los costos médicos directos que genera (diagnóstico, tratamiento, seguimiento) e indirectos tales como la pérdida de una persona productiva para la sociedad y los costos psicológicos traducidos en el dolor, la angustia y la pérdida de la calidad de vida de que son víctimas estas pacientes⁽⁵⁾.

A pesar de los intensos esfuerzos que se han realizado para desarrollar nuevos regímenes terapéuticos y en mejorar los existentes, la mortalidad por cáncer de mama ha permanecido esencialmente sin cambios en las últimas décadas excepto cuando se logra diagnosticar en las etapas iniciales. Es en estas etapas cuando la remoción completa de la masa tumoral por medio de procedimientos quirúrgicos es más factible y por ende existe una mayor probabilidad de curación. Hasta el momento, la detección temprana del cáncer de mama sigue

siendo la mejor esperanza de curación para esta enfermedad⁽⁶⁾.

Basados en esta situación se han desarrollado una serie de programas principalmente en EUA y en Europa que tratan de diagnosticar a las pacientes con cáncer de mama en el estadio más temprano posible de la enfermedad para lo que se valen fundamentalmente de dos instrumentos:

- a) Examen físico periódico
- b) Mamografía: La American Cancer Society recomienda que además del examen físico periódico de las mamas, debe realizarse una mamografía (basal) entre los 35 y los 40 años, que debe ser seguida por mamografías anuales o bianuales para las edades entre los 40 y 49 años, y anuales para las mujeres mayores de 50 años⁽⁷⁾.

A pesar de que, como consecuencia de esta estrategia, se ha logrado en los últimos años aumentar el porcentaje de pacientes que se diagnostican en estadios iniciales de la enfermedad (I y II), todavía es muy elevado el número de pacientes que se presentan en etapas avanzadas (III, IV).

El pilar fundamental del diagnóstico: la mamografía, a pesar de todas las mejoras tanto en la técnica como en el equipo, solo permite la detección del carcinoma de mama en el 35,4% de los casos⁽³⁾. Su principal problema surge cuando se trata de examinar cierta categoría de mamas, que desde el punto de vista radiológico se conocen como "mamas densas". En estas mamas las imágenes son difíciles de analizar y con frecuencia puede pasar inadvertido el diagnóstico de carcinoma.

Para tratar de mejorar los resultados obtenidos con la mamografía se han ensayado otras técnicas imagenológicas tales como: el ultrasonido, la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética nuclear, la espectroscopia por resonancia magnética, los radionucleidos,

etc., sin obtener hasta el presente un método mejor que el usado rutinariamente⁽⁸⁾.

Con el auge de la biología molecular y los nuevos conocimientos sobre proliferación y diferenciación celular se ha tratado de abordar el problema del diagnóstico precoz desde una nueva perspectiva: la de los marcadores tumorales.

La proliferación celular normal ocurre por la acción conjunta de factores promotores que se denominan oncogenes, y de factores restrictivos denominados genes supresores. La aparición del cáncer parece ser el producto de un desbalance en la acción de estos dos grupos de genes, que provocaría una excesiva activación o de una pérdida de la función de los genes supresores o de ambos mecanismos simultáneamente. Esta alteración en el material genético traería como consecuencia la producción concomitante de determinadas sustancias bioquímicas, algunas de las cuales podrían ser no solo específicas de un tipo de tumor, sino lo suficientemente sensibles como para permitir asegurar al detectar su presencia, que existe un pequeño número de células neoplásicas. Estas sustancias o parámetros bioquímicos se han denominado en forma genérica "Marcadores Tumorales".

Un marcador tumoral podría definirse de forma amplia, como una sustancia presente en el tumor, la sangre u otros fluidos biológicos, producida primariamente por él o secundariamente por el paciente y cuya determinación nos ayudaría a confirmar la presencia o ausencia de la neoplasia y a predecir su comportamiento actual o futuro⁽⁹⁾.

El estudio de los marcadores tumorales puede realizarse directamente en muestras de tejido (marcadores tumorales tisulares o "fijos"), o si son capaces de difundir a la circulación (marcadores tumorales "solubles"), en el plasma, suero u otros líquidos corporales del paciente.

Varios marcadores tumorales circulantes se han asociado con el cáncer de mama. De los cuales los más usados son:

1. El antígeno carcino-embriionario (CEA)
2. El antígeno tisular polipeptídico (TPA)
3. La GCDP (Gross Cystic Disease Protein) y una familia de glicoproteínas similares a la mucina de elevado peso molecular que son productos o están relacionados con el gen MUC: La CA 15-3, CA549, Mucina del carcinoma de mama (BCM), el antígeno sérico mamario (MSA), y antígeno del carcinoma mucinoso (MCA).
4. Oncogenes y sus productos (HER-2/neu, c-erbB-2, y p53).

Las aplicaciones clínicas potenciales de los marcadores tumorales en el cáncer de mama son muy amplias y se podrían, agrupar en:

1. **Diagnóstico:** Como medio para el despistaje de poblaciones de riesgo o para establecer el diagnóstico en pacientes con lesiones sospechosas.
2. **Monitoreo:** Monitorizar la eficacia del tratamiento y la evolución de la enfermedad, detectando precozmente la presencia de recurrencias.
3. **Localización del tumor:** cuando el primario sea desconocido y se sospeche que su origen puede ser mama.
4. **Pronóstico:** En pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama, en pacientes con enfermedad metastásica después del tratamiento o en pacientes sin evidencia de enfermedad⁽¹⁰⁾.

En los últimos años a pesar de que se han desarrollado una amplia variedad de marcadores bioquímicos para diagnosticar, monitorizar y evaluar el pronóstico de las pacientes con carcinoma de mama, todavía no se ha encontrado un marcador lo suficientemente sensible y específico que permita la detección y el se-

Desde ese momento hasta la actualidad la evidencia disponible ha hecho que el PSA sea aceptado como uno de los marcadores tumorales más útiles para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de próstata⁽³⁷⁾.

Bioquímica

Desde el punto de vista bioquímico el PSA es una glicoproteína de una cadena única con un peso molecular de aproximadamente 33 Kda. Desde el punto de vista funcional es una serina proteasa similar a la kallikreina que se piensa es producida exclusivamente por las

células epiteliales que recubren los acinos y los conductos de la glándula prostática, y que se encuentra presente en el semen a una concentración alrededor de 106 µg/L⁽³⁸⁾.

En el líquido seminal el PSA está involucrado directamente en la liquefacción del coágulo que se forma en el momento de la eyaculación al clivar una proteína de las vesículas seminales⁽¹⁶⁾. Tiene actividad enzimática similar a la quimotripsina y a la tripsina⁽³⁹⁾.

Las características bioquímicas se describen en la tabla I.

Tabla I

PSA

Masa molecular (Da)	30.000 - 34.000
Clase	Glicoproteína
Subunidad	Monómero
Número de isómeros	3 a 5
Pi	6,8 - 7,5
Contenido de carbohidratos (%)	7
Coefficiente de sedimentación, s	3,1
Movilidad electroforética	β
Total de aminoácidos	237
Aminoácido NH ₂ terminal	Isoleucina
Familia de enzimas	Serina proteasa
Vida médica sérica	2 - 3 días
Especificidad inmunológica	PSA exclusivamente

El PSA como se mencionó es una glicoproteína que consiste en una cadena polipeptídica única. Algunos autores piensan que está asociada con una sola cadena de carbohidratos unida al extremo amino, mientras que otros piensan que pueden ser cuatro cadenas de carbohidratos^(40, 41).

El contenido de carbohidratos se encuentra entre el 7% y el 8%, discriminado en un 4,84% de hexosa, un 2,87% de hexosamina, y un 0,25% de ácido siálico⁽¹²⁾. Existen al menos 5

isómeros del PSA, con pls de 6,8-7,5. El (pl) de la mayor isoforma es 6,9.

El diferente contenido de ácido siálico, parece ser la explicación de sus múltiples isómeros, mas que las variaciones en su contenido de aminoácidos.

Gen del PSA

El gen del PSA pertenece a la familia de las kallikreinas glandulares humanas. Las kallikreinas son proteasas de serina que son crucia-

les para el procesamiento de varios precursores polipeptídicos en sus formas bioactivas. Otros miembros de esta familia incluyen la tonina que cliva angiotensinogeno en angiotensina II en la rata, y la γ -renina y las enzimas procesadoras de factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento epidérmico, el factor de enlace de proteínas, y factor de crecimiento nervioso y en el ratón.

Se localiza en el brazo largo del cromosoma 19, estando compuesto el locus de las kallikreinas (~60-70 kb) por tres miembros:

1. Kallikreina tisular (KLK1)
2. Kallikreina glandular I (hGK-1, KLK2).
3. Antígeno prostático específico (PSA, KLK3)

La kallikreina es una serina proteasa con actividad similar a la tripsina que al clivar los precursores de los kininogenos libera bradikina. Esta molécula muestra una secuencia de aproximadamente el 62% idéntica con el PSA, en su estructura primaria y se expresa en el tejido pancreático y en las glándulas salivales⁽³⁹⁾.

Los genes para PSA, y hGK-1, KLK2 se expresan en el epitelio prostático normal, con hiperplasia benigna y con cáncer. La tasa de expresión sin embargo parece ser muy diferente. Existe un nivel de expresión de RNAm para PSA diez veces mayor que para el RNAm del hGK-1. No se ha identificado ningún producto del gen para hGK-1, pero se ha predicho que la molécula de proteína que produce debe ser una serina proteasa de 237 aminoácidos, con actividad tipo tripsina, siendo similar a la kallikreina cuya transcripción está regulada por los andrógenos. La estructura primaria de la molécula de hGK-1 se ha estimado que debe ser un 80% idéntica con el PSA⁽⁴⁰⁾.

El gen PSA (~6 kb) al igual que los otros dos genes, se compone de 5 exones, y 4 intrones, y se localiza 12 kb hacia arriba del gen hGK-1. El promotor del gen PSA contiene un

elemento que responde funcionalmente a los andrógenos lo que indica que el gen está bajo la regulación de los andrógenos⁽⁴¹⁾.

Las similitudes entre los diferentes genes apuntan hacia un gen ancestral común para estas moléculas.

El gran parecido entre los productos génicos del locus de las kallikreinas, presenta el problema potencial de la reactividad cruzada entre los anticuerpos que se produzcan contra las diferentes moléculas. Los anticuerpos contra el PSA pueden reaccionar en forma cruzada tanto contra la kallikreina tisular como con la kallikreina glandular en algunos casos y viceversa.

Molécula de PSA

El PSA es una de las tres proteínas principales que se encuentran en el líquido seminal, derivadas de la próstata. En este líquido se encuentra a concentraciones de 0,5-3 g/l.

Dentro de la próstata se ha detectado PSA en las células epiteliales, y dentro de estas en el retículo endoplásmico, en gránulos secretorios, y en la superficie luminal, lo que sugiere que se secreta por exocitosis. En el suero de hombres normales los niveles de PSA por lo general se encuentra por debajo de 4 μ g/L.

El PSA sérico se encuentra presente en dos formas moleculares:

- 1) El PSA libre: Con un peso molecular de alrededor de 33 Kda.
- 2) El PSA unido a inhibidores de proteinasas, predominantemente α 1-antiquimotripsina (ACT), con un peso molecular de ~100 Kda y α 2-macroglobulina (A2M), con un peso molecular de ~800 Kda⁽⁴²⁾.

Los inmunoensayos disponibles comercialmente pueden medir solamente el PSA libre, y el complejo PSA-ACT. En complejo PSA-A2M, no es reconocido por los anticuerpos anti-PSA. En el suero, la relación de PSA:PSA-ACT es de 1:4.

Alrededor del 70-95% del PSA detectado en suero consiste en el complejo PSA-ACT, mientras que el resto corresponde a la fracción libre. Cuando el PSA entra en la circulación lo lógico es suponer que formará complejos con el A2M y con la ACT. No se conoce porque existe una parte del PSA que se encuentra libre, pero se ha pensado que puede consistir de formas inactivas, o proenzimas, o de PSA activa que todavía no ha formado complejos.

Las formas moleculares de PSA en el suero se pueden detectar después de separación en columnas de filtración por gel.

La vida media del PSA se ha determinado entre 2,2 a 3,2 días⁽⁴³⁾.

Función del PSA en el tejido prostático

Inmediatamente después de la eyaculación el semen humano forma un coágulo. La liquefacción del coágulo se produce poco tiempo después. Lilja⁽¹⁶⁾ encontró una proteína de alto peso molecular en el coágulo y la denominó HMM-SV (High-molecular-mass seminal vesicle protein), o semenogelina, que pronto determinó era el principal componente estructural de este coágulo.

El PSA cliva rápidamente esta proteína, que parece ser su substrato fisiológico.

Especificidad tisular del PSA

El PSA se convirtió rápidamente en uno de los marcadores tumorales más útiles debido a su especificidad tisular. Esto permitió que se usara ampliamente para el despistaje, el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata.

Se pensó que era específico del tejido prostático, y que era producido exclusivamente por las células epiteliales que recubrían los acinos y los conductos de la glándula prostática⁽⁴⁴⁾.

En 1989 Papotti et al⁽⁴⁵⁾ reportó que algunos carcinomas de glándulas sudoríparas apocrinas, y de mama se teñían positivamente para PSA cuando se usaban anticuerpos policlonales para inmunohistoquímica. Sin embargo ninguno de

estos tumores se teñía positivamente cuando se usaban anticuerpos monoclonales concluyendo estos autores que se trataba de reactividad cruzada entre anticuerpos policlonales.

McLachlin y Srigley confirmaron dos casos de teratomas quísticos maduros de ovario que contenían tejido que se teñía positivamente para PSA⁽⁴⁶⁾.

Pummer et al⁽¹⁸⁾ señaló un incremento en los niveles de PSA inmunoreactiva en el suero de las mujeres con carcinoma de células renales, pero estos hallazgos se explicaron por artefactos en el inmunoensayo que utilizaron basado en anticuerpos policlonales. Utilizando un método más específico basado en anticuerpos monoclonales, no encontraron niveles detectables.

Más recientemente Van Krieken⁽¹⁹⁾, presenta evidencia que demuestra que el PSA puede ser producido por las neoplasias de las glándulas salivales, mientras que otros grupos han establecido su presencia en las glándulas periuretrales y perianales⁽⁴⁷⁾, lo que sugiere que existen ciertos tejidos y tumores diferentes a la próstata que pueden producir esta sustancia. Sin embargo, la mayoría de los autores considera que este es un evento más bien raro.

PSA en el suero femenino

Como las mujeres no tienen próstata se asumió durante muchos años que no producían PSA, y que por lo tanto no debía detectarse en sangre periférica. Sin embargo el PSA se localizó inmunquímicamente en las glándulas periuretrales femeninas (estas glándulas periuretrales fueron descritas inicialmente en 1672 por de Graaf, y redescubiertas por Skene en 1880, y se conocen actualmente con el nombre de glándulas de Skene) en donde se puede detectar tinciones positivas hasta en el 67% de las glándulas, con una apariencia similar a la de las glándulas prostáticas antes de la pubertad llegando incluso a suponer que existe una "próstata femenina"⁽²¹⁾, en esta localización.

Con el descubrimiento de nuevos métodos para la determinación de PSA de gran sensibilidad, se encontró que algunas mujeres podían tener niveles detectables de esta substancia en sangre. Sin embargo su origen tisular, todavía no está bien definido.

Actualmente se cree que la fuente de PSA en el suero femenino proviene de la mama⁽⁴⁸⁾. En un estudio realizado 1.061 sueros de mujeres sanas y de mujeres hospitalizadas, este autor demostró que el 1,5% de estas pacientes tenían niveles de PSA en suero mayores de 0,10 µg/L. Este autor también encontró que las pacientes con sueros positivos para PSA tenían como característica en común una edad mayor de 50 años, proponen que es razonable pensar que las hormonas esteroideas (andrógenos, progestágenos, o glucocorticoides) estimulan a los órganos blanco (mama femenina, glándulas periuretrales) o algún órgano desconocido, para que produzcan PSA y de allí liberado a la circulación.

Se ha sugerido que las concentraciones de PSA en el suero femenino pueden variar dependiendo de factores raciales. Así Armbruster et al⁽⁴⁹⁾ encontraron, estudiando pacientes sanas, que el rango de PSA estaba entre 0,0-0,36 µg/L en las mujeres de raza blanca y negra, y entre 0,0-2,2 µg/L en mujeres hispana, sugiriendo que podría existir una variación étnica.

PSA en tejido no prostático

En un principio algunos reportes aislados, comenzaron a desafiar la especificidad tisular del PSA, sin embargo no atrajeron mucho interés pero pronto, con los nuevos métodos de detección inmunológica se hizo evidente que el PSA se encontraba presente en otros tejidos en forma irrefutable.

Mama

Diamandis⁽⁵⁰⁾, y sus colaboradores encontraron que se encontraba presente con extraordinaria frecuencia en los citosoles de extractos tumorales de pacientes con cáncer de mama.

Tomando como punto de corte el nivel de 0,015 ng de PSA por mg de proteína total, encontraron que el 50% de los tumores de mama eran positivos para PSA⁽²³⁾. Cuando se usaba como punto de corte el nivel de 0,030 µg/g, la positividad es de 30%. Algunos tumores de mama contienen niveles de PSA > 50 µg/g.

El peso molecular del PSA encontrado en los tumores de mama fue idéntico al peso molecular del PSA seminal y del PSA libre de suero (~33 Kda). Estos autores presumían que esta forma era enzimáticamente activa pero nunca lo demostraron.

En estudios en los que se caracterizó el RNAm que se encarga de la producción de PSA en los tumores de mama, basados en la reacción de transcripción inversa de la cadena de polimerasa, y en la determinación de la secuencia de ácidos nucleicos, se demostró que el RNAm de estos tumores es idéntico al del tejido prostático⁽⁵¹⁾.

Los análisis de asociación entre PSA y tumores de mama encontraron:

1. Entre los niveles de PSA y los niveles de receptores de progesterona y de estrógenos en 1.275 tumores de mama demostraron claramente que el PSA se asociaba con la presencia del receptor de progesterona pero no con el receptor de estrógenos.
2. Las mujeres premenopáusicas y las mujeres con cáncer en etapas tempranas son mas frecuentemente PSA positivas que las mujeres posmenopáusicas o las mujeres con enfermedad en estadios tardíos.
3. Los estudios de sobrevida encontraron que las pacientes con cánceres de mama producían PSA vivían más tiempo y con menos recidivas que las pacientes con tumores que no producían PSA⁽⁵²⁾.
4. En un sistema de cultivo desarrollado para líneas celulares de cáncer de mama se demostró que la producción de PSA en estas líneas estaba mediado a través

de la acción de receptores para: progesterona (PR), andrógenos (AR), mineralocorticoides (MR), y glucocorticoides (GR), pero no a través del receptor de estrógenos (ER)⁽⁵³⁾. Estos resultados están en aparente concordancia con el mecanismo de regulación genética por los receptores hormonales esteroideos, uniéndose la PR, los AR, y los MR y los GR al mismo elemento del DNA, que es diferente al elemento de respuesta de los ER.

5. La mama normal puede producir grandes de PSA, en sujetos que reciben anti-conceptivos orales que contienen progesterona⁽⁵⁴⁾.
6. En el puerperio, las mamas normales producen y secretan PSA, en grandes cantidades en la leche materna⁽⁵⁵⁾. Encontrándose en algunas leches concentraciones de más de 300 µg/L, de PSA, mientras que otras contienen solamente trazas.
7. El PSA también se ha encontrado en el líquido amniótico así como en el suero de la mujer embarazada, en donde las concentraciones aumentan a partir de la semana 11 hasta la 21, cuando comienzan a estabilizarse y a descender en forma progresiva⁽⁵⁶⁾.

Endometrio

Posterior a los estudios realizados en pacientes con cáncer de mama, Clements y Mukhtar reportaron que el PSA está presente en el tejido endometrial normal⁽⁵⁷⁾, planteando que puede juzgar un rol como regulador local de la función uterina, sin embargo no se ha encontrado todavía la substancia que sirva de sustrato para la acción de esta enzima.

Otros

Se ha reportado la presencia de PSA en varios tipos de tumores: ovario, hígado, riñón,

suprarrenal, colon, parótida y pulmón⁽⁴⁸⁾. Muchos de estos tumores tienen receptores para hormonas esteroideas, lo que ha hecho que se especule que cualquier tejido que tenga este tipo de receptores tiene la capacidad potencial de producir PSA. Estas hormonas podrían ser administradas en forma exógena o ser el producto de la liberación endógena a partir de las suprarrenales o de los ovarios.

Papel fisiológico del PSA en los tejidos no prostáticos

Realmente no se conoce hasta el momento cual es el papel del PSA en muchos tejidos normales y en los diferentes tipos de tumores tanto malignos como benignos en los que se ha descrito su presencia.

Como se mencionó en un principio el PSA es una serina de proteasa que muestra en todos los tejidos y fluidos examinados una forma predominantemente libre (no formando complejos) de 33 kDa, es la fracción libre, monomérica que es la forma enzimáticamente activa de la enzima, también se presenta formando complejos con inhibidores proteicos pero en concentraciones mucho menores.

Se ha propuesto que puede:

1. Actuar enzimáticamente sobre uno o más sustratos y modificar sus acciones en una forma similar a las otras proteinasas de la familia de las kallikreinas. Estos sustratos todavía no se han identificado.
2. Podría estar involucrada en la regulación del crecimiento de diferentes tejidos y sobre todo del tejido mamario. La secuencia de PSA muestra una gran homología con el factor de crecimiento nervioso γ (56%), con la proteína de enlace de factor de crecimiento epidérmico (53%), y con el factor de crecimiento nervioso α (51%). También se ha encontrado que el PSA puede digerir enzimáticamente la proteína de enlace de factor de crecimiento de insulina II (IGFBP-3).

Esta actividad se piensa regula la concentración del factor de crecimiento de insulina tipo I (IGF-1), debido a que la digestión del IGFBP-3 por el PSA libera el factor IGF-1 biológicamente activo.

3. Tiene actividad mitogénica presumiblemente debido a la activación por el PSA del factor de crecimiento latente b (TGF-b), y a través de la modulación de la adhesión celular^(48, 58).

Diamandis⁽⁴⁸⁾ concluye que el PSA no puede seguirse teniendo durante más tiempo como un marcador específico del tejido prostático y como una molécula asociada solamente con la liquefacción del semen sino más bien como una molécula que puede ser producida por células que tienen receptores para hormonas esteroideas, en condiciones de estimulación por este tipo de hormonas.

Antígeno prostático específico y enfermedades agudas

El Antígeno prostático específico puede formar complejos con ciertas proteínas de la sangre, sobre todo con la α 2-macroglobulina (A2MG), y otras proteínas que se pueden considerar como reactivos de fase aguda (proteína C reactiva, α 1-glicoproteína ácida, α 1-antitripsina), lo que podría dar resultados falsamente bajos de PSA sobre todos en pacientes con elevadas concentraciones séricas de A2MG, como ocurre por ejemplo en el síndrome nefrótico⁽⁵⁹⁾.

Hipótesis

1. Si el PSA está presente en la glándula mamaria en forma similar a la próstata, cualquier alteración en la estructura microscópica de la glándula permitiría su difusión hacia la circulación donde podría detectarse posteriormente.
2. El tejido tumoral per se podría producir PSA y pasar a la circulación, en donde su concentración guardaría relación con

la magnitud de la masa tumoral y la gravedad de la enfermedad.

Objetivos

General:

Determinar si existe alguna diferencia significativa entre concentraciones séricas de PSA entre pacientes con cáncer de mama con evidencia de enfermedad, sin evidencia de enfermedad y controles sanos.

Específicos:

1. Establecer si existe alguna diferencia entre las concentraciones séricas de PSA, entre las pacientes que reciben o han recibido tamoxifen y las que no lo han hecho.
2. Comprobar si la presencia o ausencia de:
 - a) Menopausia y edad > 50 años
 - b) Receptores estrogénicos positivos (RE+)
 - c) Antecedentes de uso de ACO
 - d) Hirsutismo

Se asocia con diferencias significativas en los valores séricos de PSA.

MATERIALES Y METODOS

Pacientes con cáncer de mama

Se evaluaron 84 pacientes con cáncer de mama que asistían a control a la Unidad de Oncología Médica del Hospital General Dr. Domingo Luciani (HDL). La selección de los casos se basó en los siguientes criterios:

1. Pacientes que acudieran a control en la unidad mencionada.
2. Confirmación histológica de los diagnósticos.
3. Historia clínica oncológica completa con registro adecuado de diagnóstico, tratamientos, y evolución de la enfermedad.

4. Presencia de estudios de extensión adecuados para determinar la presencia o ausencia de enfermedad: radiografías simples de tórax, ecografía abdominopélvica, gammagrama óseo, pruebas de funcionalismo renal, hepático así como hematología completa, realizados como máximo en los 6 meses previos.
5. Estuviese en capacidad de responder o facilitar en forma precisa toda la información necesaria para el estudio que no estuviese disponible en la historia.
6. Consintiera ser incluido en el estudio.

Controles

El grupo de control se obtuvo de personal voluntarias, del sexo femenino provenientes del Hospital Dr. Domingo Luciani: personal de enfermería y administrativo, obreros asistenciales, pacientes en control por otros servicios diferentes al del Oncología, y visitantes de pacientes hospitalizados. Los criterios de selección fueron:

1. Ausencia de historia de patología mamaria.
2. Examen físico mamario normal, y de ser posible.
3. Mamografía o ecosonograma mamario en el último año normal.
4. Consintiera incluirse en el estudio.
5. Fueran de la misma edad de alguna de las pacientes con cáncer de mama.

Era obligatoria para su inclusión la ausencia de historia de patología mamaria, y un examen físico mamario normal, y la ausencia de lesiones en la mamografía si esta se hubiera realizado previamente.

Los criterios de exclusión fueron:

1. La presencia de insuficiencia renal crónica.
2. No aceptar voluntariamente ser incluido en el estudio.

Las pacientes con cáncer de mama se evaluaron y estadiaron basándose en la clasificación del Joint Committee on Cancer (ASCC) que utiliza los criterios de tamaño de tumor, afectación ganglionar, y metástasis a distancia. Se registró la siguiente información:

1. Evidencia o no-enfermedad.
2. Antecedentes de uso de anticonceptivos orales o tratamiento hormonal sustitutivo.
3. Presencia o no de menopausia.
4. Presencia o no de hirsutismo
5. Presencia o no de receptores estrogénicos y de progesterona.
6. Uso previo de tamoxifen.

Se consideró que no existía evidencia de enfermedad si el examen físico y los estudios de extensión eran normales para el momento de la evaluación y toma de muestra de la paciente. Por el contrario si estos demostraban la presencia de alguna lesión la paciente tenía evidencia de enfermedad.

Definimos Menopausia siguiendo a la Federación Internacional de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FIGO), y la International Menopause Society (IMS) como el cese permanente de menstruaciones. Su ausencia por más de doce meses desde la última menstruación fisiológica es el criterio para considerar una mujer menopausica⁽⁶⁰⁾.

Se consideró como hirsutismo la presencia moderadamente excesiva de un patrón masculino de crecimiento de cabello, con exceso de vellos, en determinadas áreas del cuerpo (cara, tórax, abdomen y muslos). Cuando existía la sospecha clínica se aplicaba la escala de Ferriman y Gallwey en la que una puntuación igual o mayor de 8 corrobora el diagnóstico⁽⁶¹⁾.

Se registró el estado de receptores hormonales en aquellas pacientes a las que se había realizado esta determinación. El nivel de 10 fmol/mg de proteína total se consideró como el

punto de corte para determinar la positividad o no de ambos receptores.

Muestras

Aproximadamente unos 5 cc de sangre venosa se obtenían de cada paciente con la técnica de venopunción estándar usando para coleccionar la sangre tubos secos. La sangre se recogía habitualmente entre las 8 am. y 10 am. de los días de consulta normales a los que acudía cada paciente sin ninguna preparación previa y sin considerar si había digerido o no alimentos.

La sangre era transportada al laboratorio del hospital donde se centrifugaba durante aproximadamente 5 minutos separándose el suero del sobrenadante y almacenándose a -70° C. hasta que se realizaba la determinación del PSA.

Materiales

1. Un contador Gamma compatible con tubos estándar de 12 x 75 mm.
2. Un mezclador ajustado a aproximadamente 200 golpes por minuto.
3. Agua destilada.
4. Un cilindro graduado con capacidad para 400 ml.
5. Contenedor plástico con una tapa para la preparación y almacenamiento de la solución Buffer de limpieza.
6. Micropipetas de 25 μ L, 50 μ L y 200 μ L.
7. Papel logarítmico para gratificación.

Determinación de PSA

La determinación de PSA se realizó a través de ensayo radioinmunométrico (IRMA) utilizando reactivos suministrados por Diagnostic Products Corporation (DPC®) Los Angeles, CA, USA. El IRMA se basa en tubos recubiertos de ligandos y tres anticuerpos monoclonales líquidos anti-PSA, uno de los cuales está marcado con I^{125} , los otros ligandos marcados.

El PSA en la muestra del paciente se captura entre los anticuerpos monoclonales en una reacción que tiene una cinética de fase líquida.

La separación se logra por el método de tubo recubierto de ligando/ y el puente anti-ligando. Contando el tubo en un contador gamma logramos obtener un número que convertimos por medio de una curva de calibración en una medida del PSA presente en la muestra del paciente.

Calibración

La calibración de los ensayos de PSA actualmente es arbitraria debido a la ausencia de una preparación de referencia internacional que sea reconocida como tal. El kit del reactivo estaba equipado con calibradores en una matriz de suero/buffer no humana que tenía valores de PSA que iban de 0,5 a 100 ng/ml.

Realización del ensayo inmunométrico

Previo al inicio de las pruebas todos los componentes químicos se mantenían a temperatura ambiente antes de su uso (15° - 28° C).

Se procedía de la siguiente manera:

1. Se marcaban 14 tubos recubiertos de ligando con las letras A (UNION NO ESPECIFICA), pasando por B, C, ... hasta llegar a la G (MAXIMA UNION), por duplicado.

Calibradores	Ng/ml
A (Unión no específica)	0
B	0,5
C	1,5
D	3,0
E	10
F	50
G (Máxima unión)	100

Los tubos en donde se realizaría la reacción con las muestras de los pacientes y de los controles se marcaban por duplicado en los tubos adicionales recubiertos de ligando.

2. Se pipeteaban 25 μ L de cada calibrador, de la muestra de control y de la muestra de cada paciente en tubos preparados.

3. Se agrega 200 μL de PSA I¹²⁵ Master Mab a cada tubo.
4. Se mezclan durante 60 minutos en un mezclador a temperatura ambiente (15°-28° C).
5. Se agregan 50 μL de PSA Anti-ligando a todos los tubos.
6. Se vuelve a mezclar nuevamente durante 60 minutos a la misma temperatura mencionada.
7. Se decanta, drenando meticulosamente. Se agregan 2 ml de una solución buffer limpiadora a cada tubo. Se espera entre 1 a 2 minutos, volviéndose a decantar y drenar. Se vuelven a agregar 2 ml de la misma solución y se repite la operación decantando y drenando cuidadosamente.
8. Se procedía al contaje durante un minuto en un contador gamma.

Precisión

El procedimiento utilizando las especificaciones que establece el fabricante puede detectar hasta 0,08 ng/ml.

Todos los sueros se estudiaron por duplicado.

Análisis estadístico

Los datos numéricos de los grupos se expresaron como la media acompañada de su desviación estándar. Las diferencias en la media de los grupos se compararon utilizando la t de student de una sola cola. Cuando se compararon más de dos grupos se utilizó el análisis de varianza (ANOVA). Se consideró un valor de $P \leq 0,05$ como estadísticamente significativo. Los cálculos se realizaron con los programas estadísticos contenidos en la hoja de cálculo EXCEL 97 (Microsoft Corporation[®]).

RESULTADOS

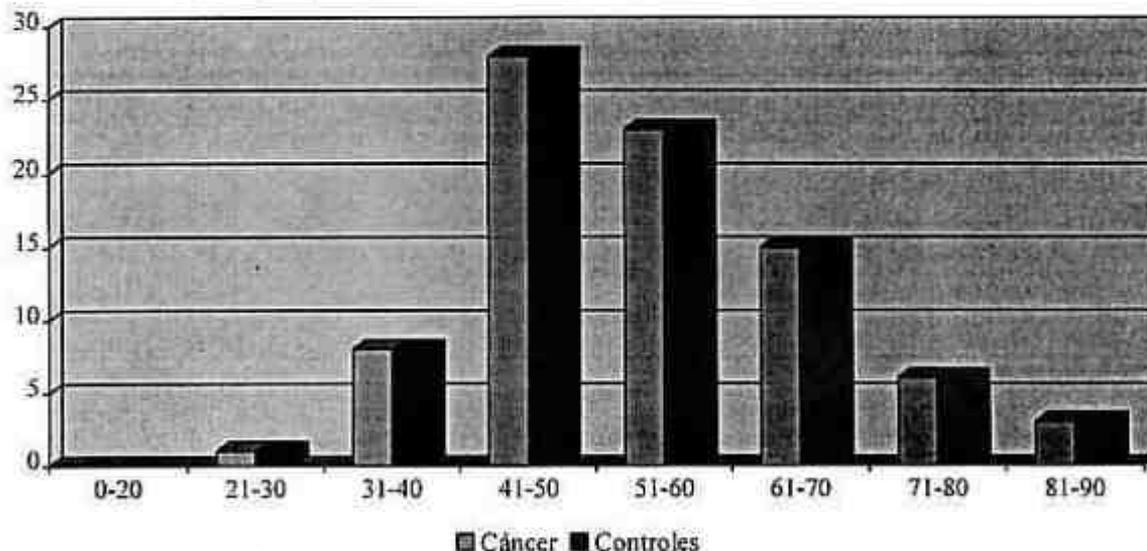
Se estudiaron un total de 84 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y 84 controles sanos desde el punto de vista de ausencia evidente de patología mamaria, pareados por edad y todos del sexo femenino.

Se encontraron los siguientes resultados:

Distribución por edades

El rango de edades se situó entre los 25 y los 86 años y la edad promedio 54 años con una D. E = 12,2768. La mayoría de los individuos del estudio se encontraban entre los 41 y los 60 años (60,71%). El 59,52% tenía 50 o más años ($n=50$) y el 40,47% ($n=34$) no llegaba a esa edad.

Gráfico 1
Distribución por edades
(Grupo pacientes con Cáncer de mama y grupo control)

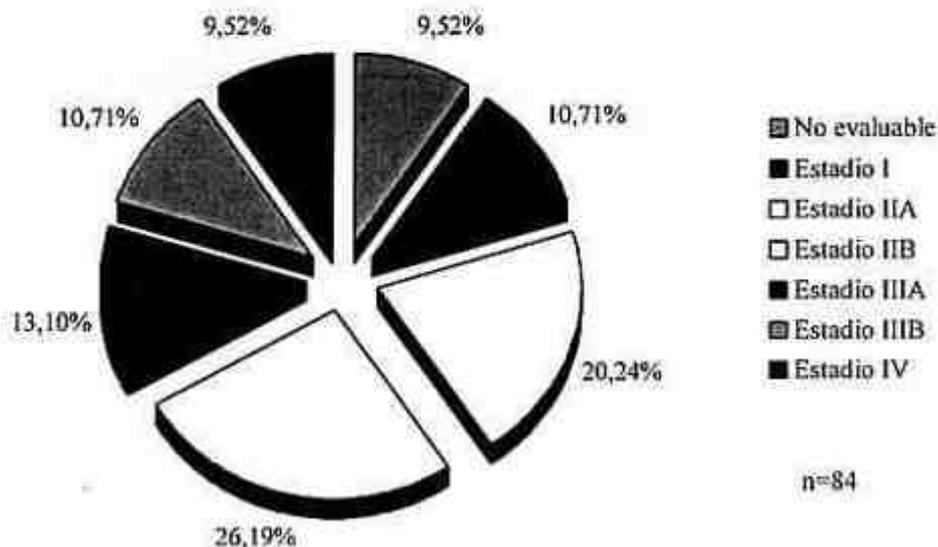


***Distribución por estadios del grupo
pacientes cáncer de mama***

El estadio más frecuente fue el II (IIB = 26,19% y el IIA = 20,33%), seguido del IIIA = 13,09% y del IIIB y I con 10,71%.

El estadio IV y el grupo de pacientes en que no se pudo evaluar el estado inicial de la enfermedad correspondió al 9,52% (ver gráfico 2)

Gráfico 2
Distribución por estadios del grupo pacientes con cáncer de mama
(Expresada en porcentaje (%))



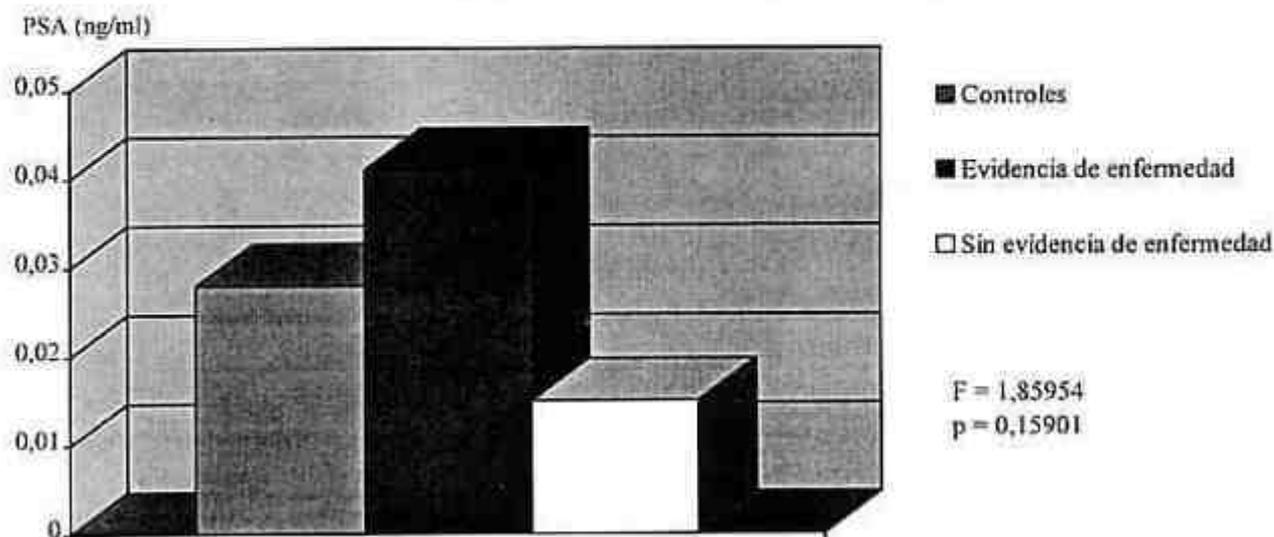
Valores de PSA del grupo de pacientes con cáncer de mama con y sin evidencia de enfermedad y grupo de control

Tabla II

	n	PSA promedio (ng/ml)	D.E.
<u>Cáncer de mama</u>	84	0,0852381	
Sin valor extremo*	83	0,02192771	0,06294515
Con evidencia de enfermedad	23/24	0,04087	0,106724
Sin evidencia de enfermedad	60	0,01466	0,03259926
<u>Controles</u>	84	0,027738095	0,0551089
Sanos	23	0,04521739	0,0834957
Comorbilidades asociadas	61	0,02114754	0,0385583

* Sin el valor extremo de PSA de 5,34 ng/ml obtenido de una paciente

Gráfico 3
Concentraciones PSA promedio entre grupo control y grupo pacientes
cáncer de mama con y sin evidencia de enfermedad



Diagnóstico histológico

El tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal infiltrante, en el que se incluían el infiltrante propiamente dicho, el infiltrante

con áreas de comedocarcinoma y el infiltrante escirroso, con un total de 70,23%. Seguido del lobulillar infiltrante con un 4,76%.

Tabla III

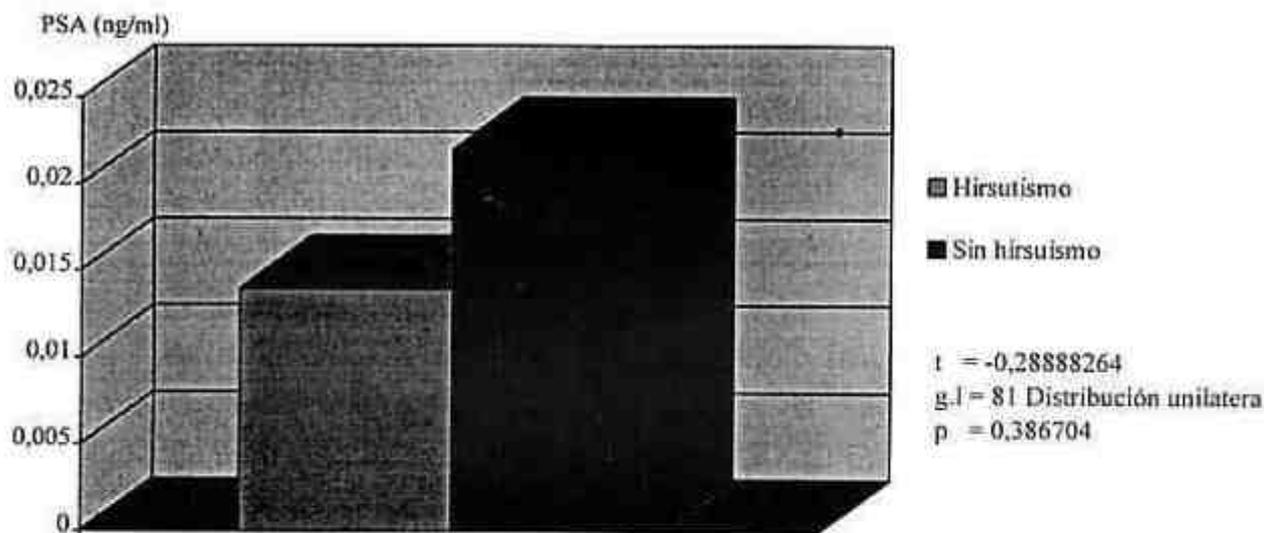
Tipo histológico	n	PSA promedio (ng/ml)	%
1. Ductal infiltrante	43	0,01571429	51,19
2. Ductal infiltrante + áreas de comedocarcinoma	10	0,008	11,90
3. Ductal infiltrante escirroso	6	0,08	7,14
4. Ductal cribiforme	3	0,00666667	3,57
5. Ductal papilar	2	0,045	2,38
6. Lobulillar infiltrante	4	0,005	4,76
7. Medular	3	0	3,57
8. Mucinoso	2	0,08	2,38
9. Coloide	1	0	1,19
10. ADC	10	0,031	11,90
Total	84		100

*Hirsutismo y cáncer de mama***Tabla IV**

	n	PSA promedio (ng/ml)	D.E.
Hirsutismo	5	0,014	0,03130
Sin hirsutismo	79*	0,022	0,06452

* Cálculos sin el valor extremo de PSA de 5,34 ng/ml

Gráfico 4
Concentraciones promedio de PSA (cáncer de mama) entre las pacientes con y sin hirsutismo



Antecedente de tratamiento con tamoxifen

De los 84 pacientes 37 recibían o habían recibido tamoxifen durante algún momento de la

enfermedad. En la tabla adjunta se aprecian las concentraciones promedio y la desviación estándar de cada grupo.

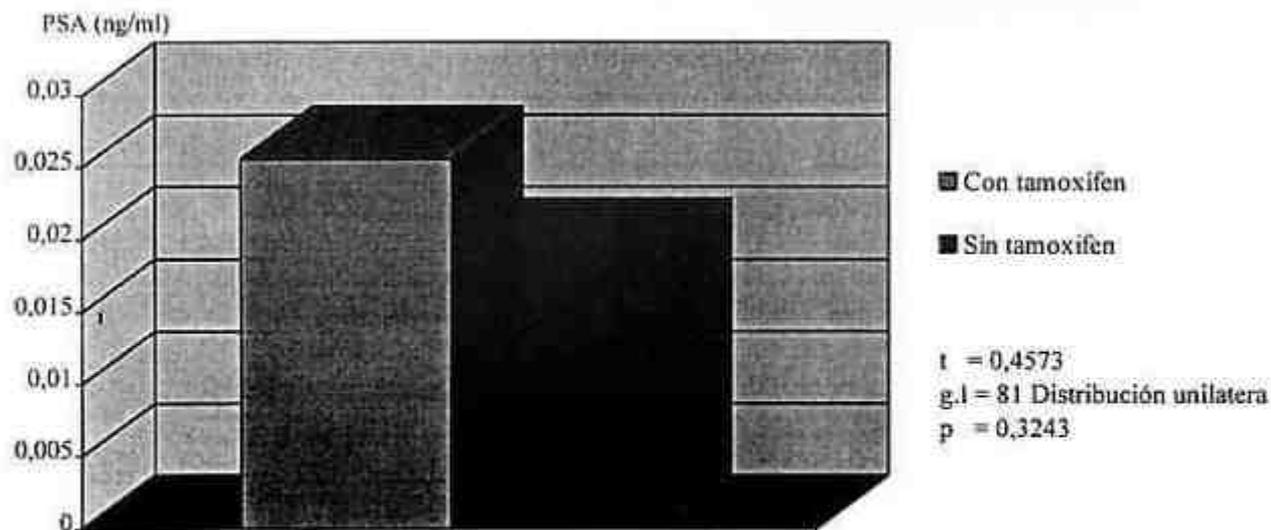
Tabla V

	n	PSA promedio (ng/ml)	D.E.
Con tamoxifen	37	0,16918919	
Con tamoxifen corregido*	36	0,02555556	0,08213036
Sin tamoxifen	47	0,01914894	0,04372989

* Sin el valor extremo de PSA de 5,34 ng/ml

Gráfico 5

Concentraciones promedio de PSA entre el grupo de pacientes que habían recibido tamoxifen y los que no lo habían recibido



Menopausia y cáncer de mama

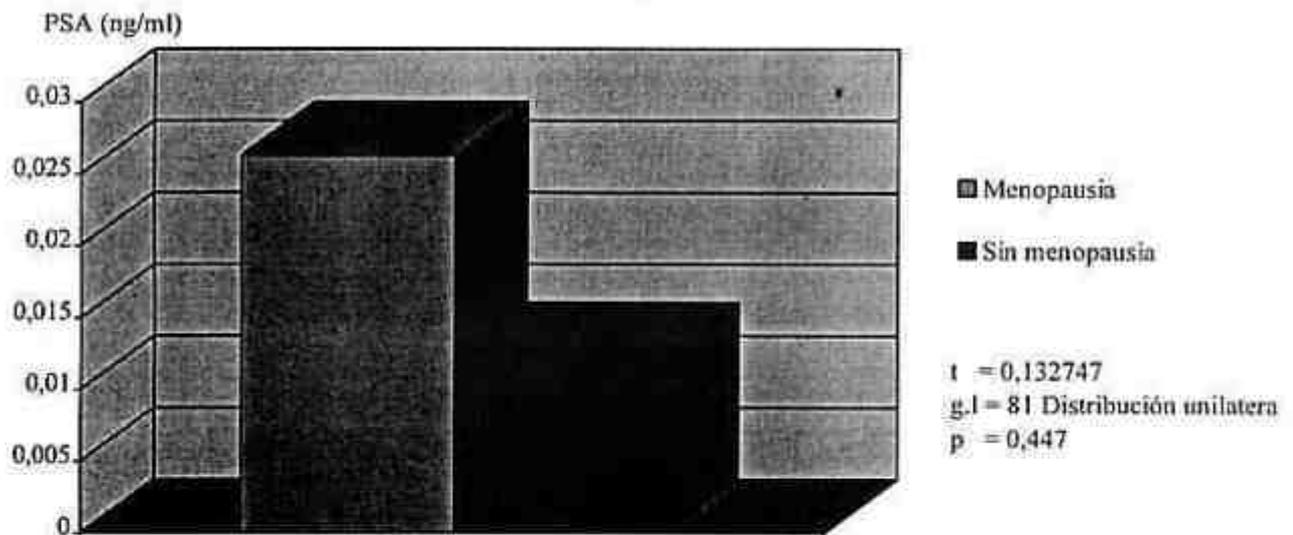
Del total de pacientes estudiado 58 estaban menopausicas y 26 no (ver tabla y gráfico 6).

Tabla VI

	n	Edad promedio	PSA promedio (ng/ml)	D.E.
Con menopausia	58	59,5263	0,11793103	
Con menopausia*	57		0,02631579	0,07024527
Sin menopausia	26	41,76	0,01230769	0,04245541

* Sin el valor extremo de PSA de 5,34 ng/ml

Gráfico 6
Concentraciones de PSA en pacientes con cáncer de mama con y sin menopausia



Cáncer mama y anticonceptivos orales

De las 84 pacientes estudiadas 21 tenían el antecedente de haber utilizado en algún mo-

mento de su vida ACO. En la siguiente tabla y gráfico se pueden apreciar los valores de PSA obtenidos en cada grupo.

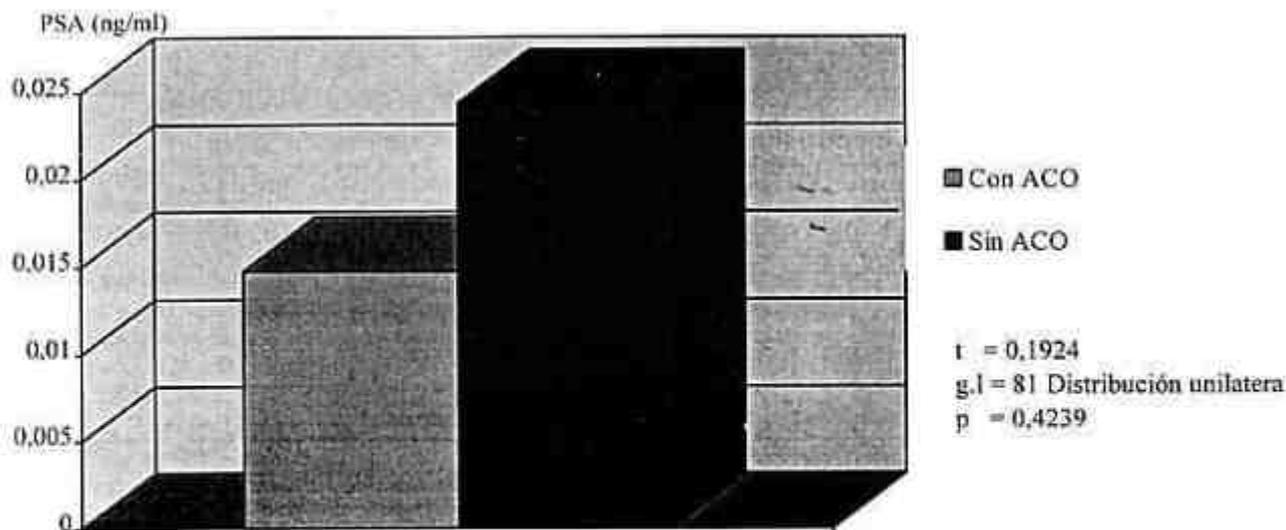
Tabla VII

	N	PSA promedio (ng/ml)	D.E.
Con ACO	21	0,0147619	0,0287435
Sin ACO	63	0,1087301	0,6733941
Sin ACO*	62	0,0243548	0,0709333

* Sin el valor extremo de PSA de 5,34 ng/ml

Gráfico 7

Concentraciones de PSA en pacientes con cáncer mama con y sin antecedentes de uso de anticonceptivos orales



Cáncer de mama y quimioterapia

Se analizó el grupo de pacientes sobre la base de si estaban recibiendo quimioterapia y si tenían o no evidencia de enfermedad para el momento de la toma de la muestra.

Los resultados se expresan en la tabla VIII.

Como existía un grupo importante de valores "0", decidimos evaluar la frecuencia de los

valores 0 y compararlos con el número de valores diferentes a 0. Los resultados se resumen en la tabla IX.

El análisis de los datos considerados en conjunto con la prueba de Chi cuadrado arroja un resultado de 2,3696 con un valor de $p=0,49800$. El análisis de las diferencias individuales con el test de Fisher está en la tabla X.

Tabla VIII

	Condición	n	PSA promedio (ng/ml)	D.E.
Recibiendo quimioterapia	Evidencia de enfermedad	7	0,00142857	0,0037796
	Sin evidencia de enfermedad	7	0,01142857	0,0302371
	Total	14	0,00642857	0,0213423
No recibiendo quimioterapia	Evidencia de enfermedad	17	0,06642857	0,1321774
	Sin evidencia de enfermedad	53	0,01509434	0,0332023
	Total	70	0,02507246	0,0680532

Gráfico 8

Concentraciones promedio de PSA entre el grupo de pacientes con cáncer de mama recibiendo o no quimioterapia y con o sin evidencia de enfermedad

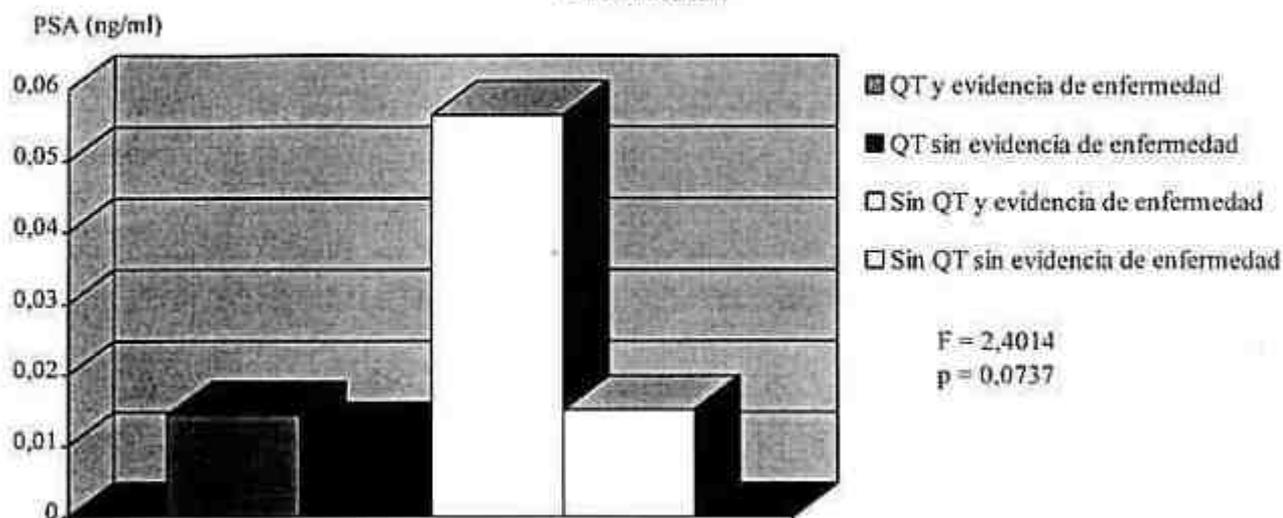


Tabla IX

Valor	Recibiendo quimioterapia		Sin recibir quimioterapia	
	Enfermedad	Sin enfermedad	Enfermedad	Sin enfermedad
"0"	6 (5,32)	6 (5,32)	10 (12,16)	41 (40,28)
No "0"	1 (1,68)	1 (1,68)	6 (3,84)	12 (12,72)
Total	7	7	16	53

La probabilidad de tener un valor: "0" = 0,76
 "diferente 0" = 0,24

Los valores fuera del paréntesis corresponden a los valores observados y los que están entre paréntesis corresponden a los valores esperados por azar.

Tabla X

		QT		Sin QT	
		Enfermedad	Sin enfermedad	Enfermedad	Sin enfermedad
QT	Enfermedad		0,7692	0,2753	0,5242
	Sin enfermedad	0,7692		0,2753	0,5242
Sin QT	Enfermedad	0,2753	0,2753		0,1925
	Sin enfermedad	0,5242	0,5242	0,1925	

No hay diferencia entre los grupos en cuanto a la presencia de valores "0" o "diferentes de 0". La diferencia en la frecuencia de valores "0" en los grupos es muy pequeña y puede explicarse por azar.

Cáncer de mama y receptores estrogénicos

Del grupo total de pacientes con cáncer de mama, a 52 se les hizo determinaciones de receptores estrogénicos. En la tabla XI se registran las concentraciones promedio

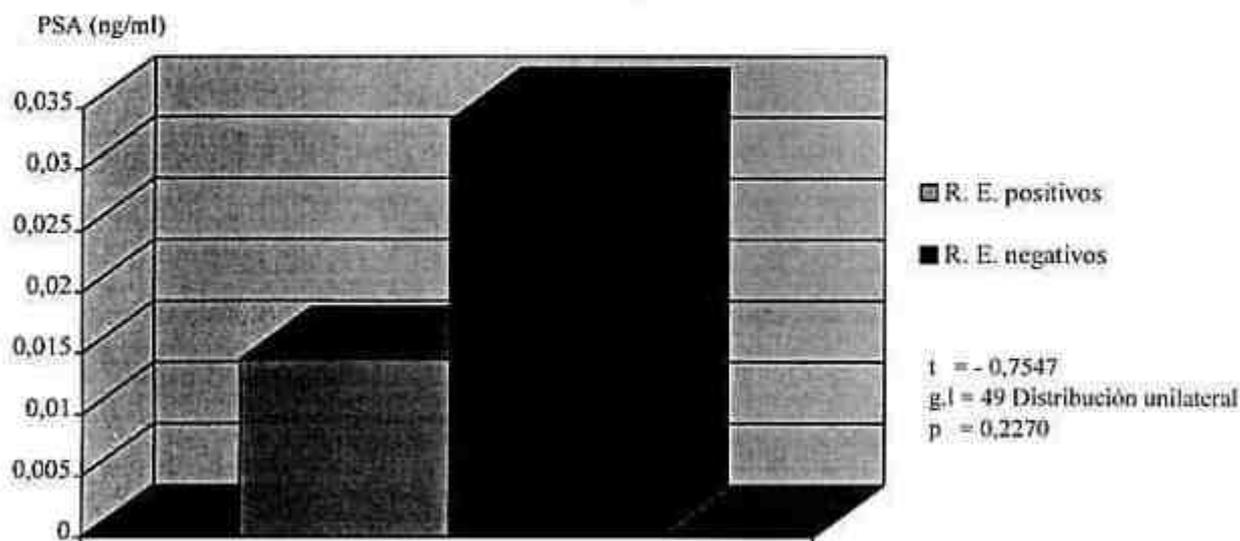
de PSA entre las pacientes que tenían este tipo de receptor positivo y las que lo tenían negativo.

Tabla XI

	n	PSA promedio (ng/ml)	D.E.
R. E. positivos	32* (31)	0,0145	0,03034451
R. E. negativos	20	0,034	0,10816167

* Sin el valor extremo de 5,34 ng/ml

Gráfico 9
Concentraciones promedio de PSA en el grupo de pacientes con cáncer
con receptores estrogénicos positivos y negativos



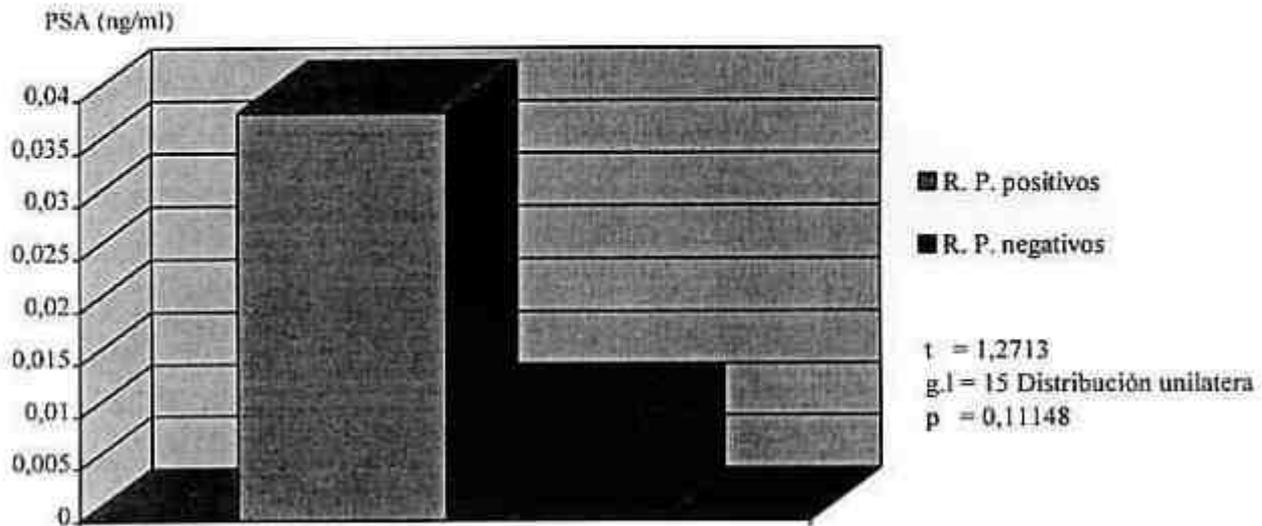
Cáncer de mama y receptores de progesterona

Del total de pacientes con cáncer de mama, a 17 le fueron practicadas determinaciones de receptores para progesterona (tabla XII).

Tabla XII

	N	PSA promedio (ng/ml)	D.E.
R. P. Positivos	8	0,03875	0,06010408
R. P. Negativos	9	0,01	0,03

Gráfico 10



Grupo control con mamografía y sin mamografía

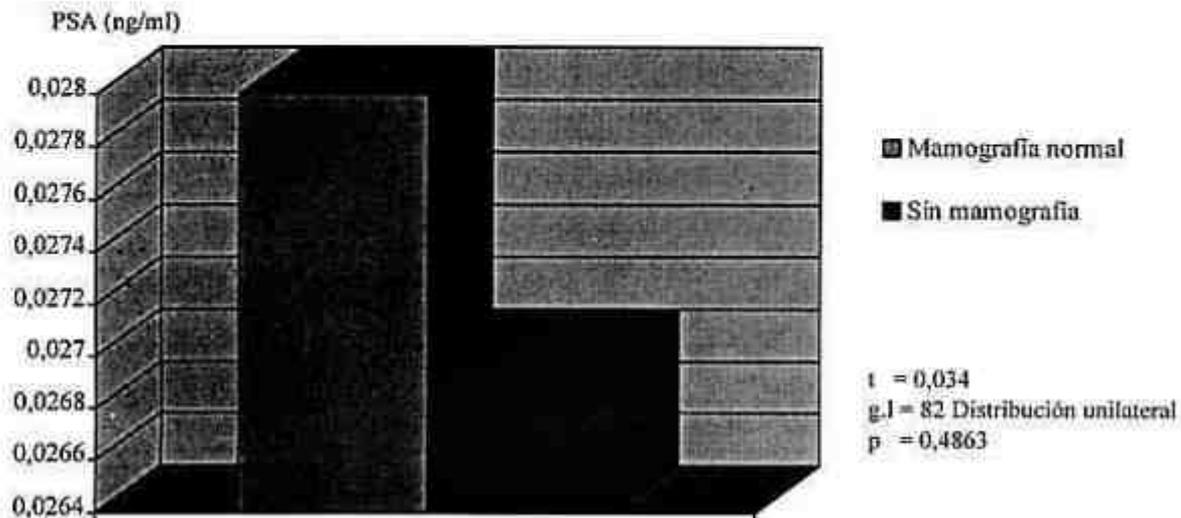
Como se puede observar las concentraciones promedio de PSA entre los controles que tenían

mamografía y las que no la tenían son casi iguales, no encontrando tampoco ninguna diferencia desde el punto de vista estadístico.

Tabla XIII

	N	PSA promedio (ng/ml)	D.E.
Mamografía normal	35	0,028	0,06711
Sin mamografía	49	0,027	0,04539

Gráfico 11
Concentraciones promedio de PSA (grupo control) entre las que se
habían realizado mamografía y las que no



Estado de salud de los controles

Tabla XIV

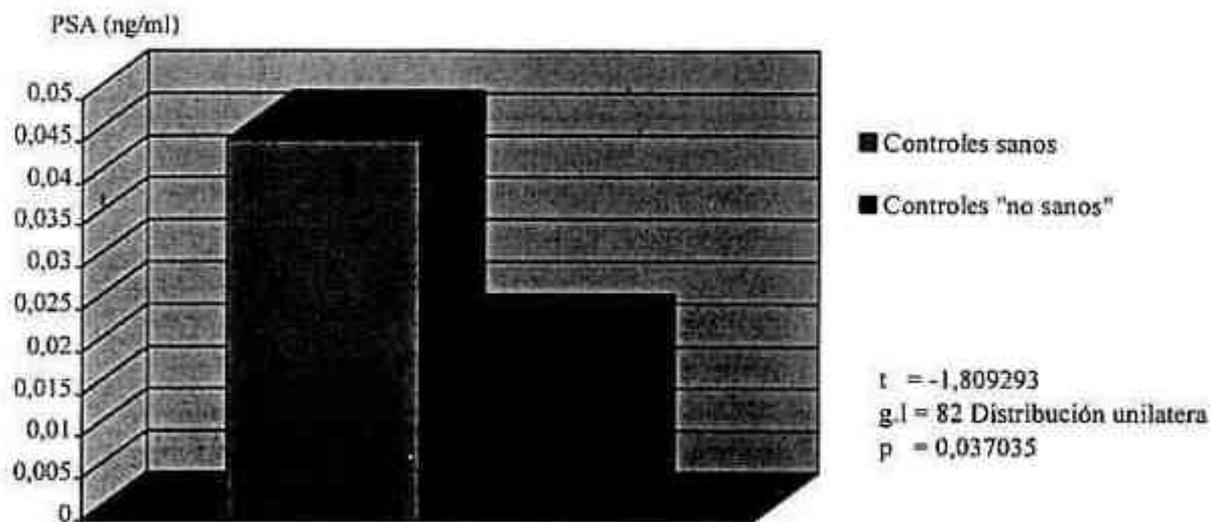
Aparentemente sanos	23
Con alguna enfermedad (no sanos)	61
Enfermedad única	32
Más de una enfermedad	29
a) Diagnósticos asociados	
HTA aislada	9
HTA + alguna comorbilidad	9
Hipotiroidismo	2
Litiasis vesicular	2
Litiasis renal	2
Mixoma auricular	1
Diabetes mellitus	4
Dislipidemia	1
Artritis reumatoide	2
Insuficiencia suprarrenal	1

Asma bronquial	3
Fibromatosis uterina	2
Bloqueo AV 3 ^{er} grado	1
Bocio eutiroideo	1
Glaucoma agudo	1
Sepsis	1
Fx de cúbito y radio	1
Hipertitoidismo	1
Hiperuricemia	1
EBPOC (Enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica)	2

b) Concentraciones promedio de PSA

	PSA promedio (ng/ml)	D.E.	Edad
Controles sanos	0,04521739	0,0834	47,65
Controles "no sanos"	0,02114754	0,038558	56,45

Gráfico12
Concentraciones PSA entre controles sanos y "no sanos"



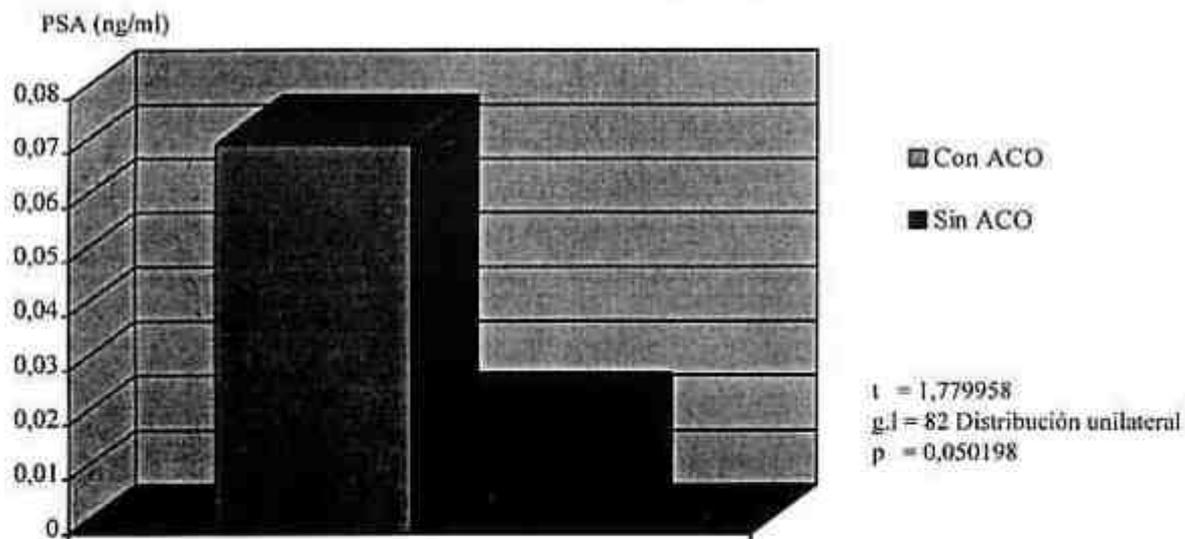
Antecedente de uso de ACO en el grupo control

Tabla XV

	n	PSA promedio (ng/ml)	D.E.	Edad promedio
Con ACO	12	0,0716667	0,098334	48,3
Sin ACO	72	0,0204167	0,040885	55

Gráfico 13

Concentraciones promedio grupo control entre las que se tenían
antecedente uso de ACO y las que no lo tenían

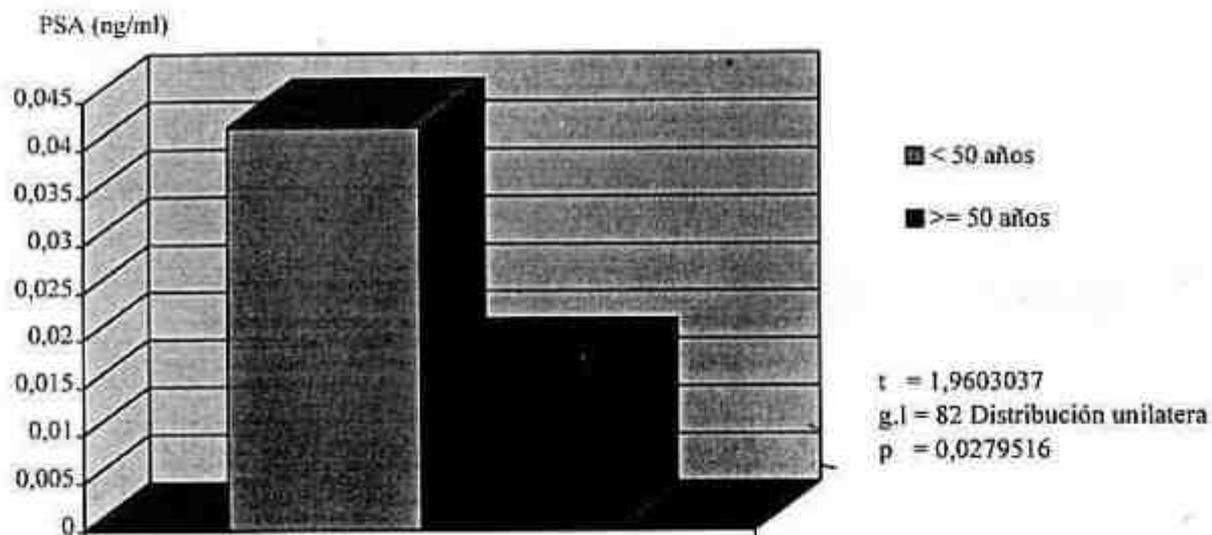


PSA en el grupo control y edad

Tabla XVI

	n	PSA promedio (ng/ml)	D.E.
> 50 años	34	0,04323529	0,07044106
>= 50 años	50	0,0172	0,02796215

Gráfico 14
Concentraciones promedio de PSA en grupo control entre los menores de 50 años y los mayores o iguales a esa edad

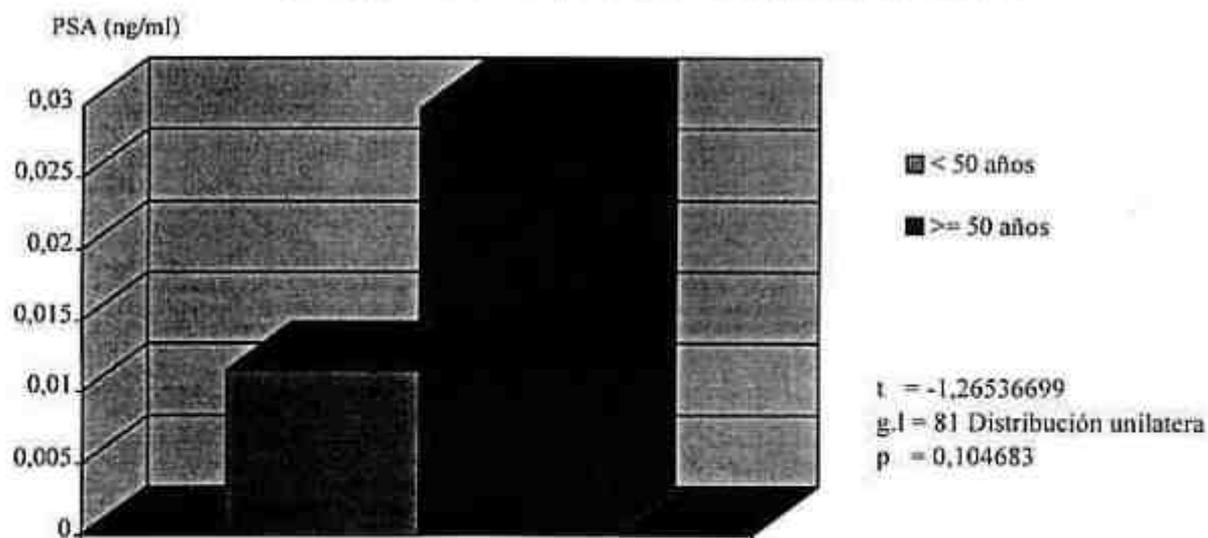


*PSA en el grupo con cáncer y edad***Tabla XVII**

	n	PSA promedio (ng/ml)	D.E.
> 50 años	34	0,01147059	0,0390906
>= 50 años	50	0,0298367	0,07474503

Gráfico 15

Concentraciones promedio de PSA en grupo pacientes con cáncer entre menores de 50 años y los mayores o iguales a esa edad

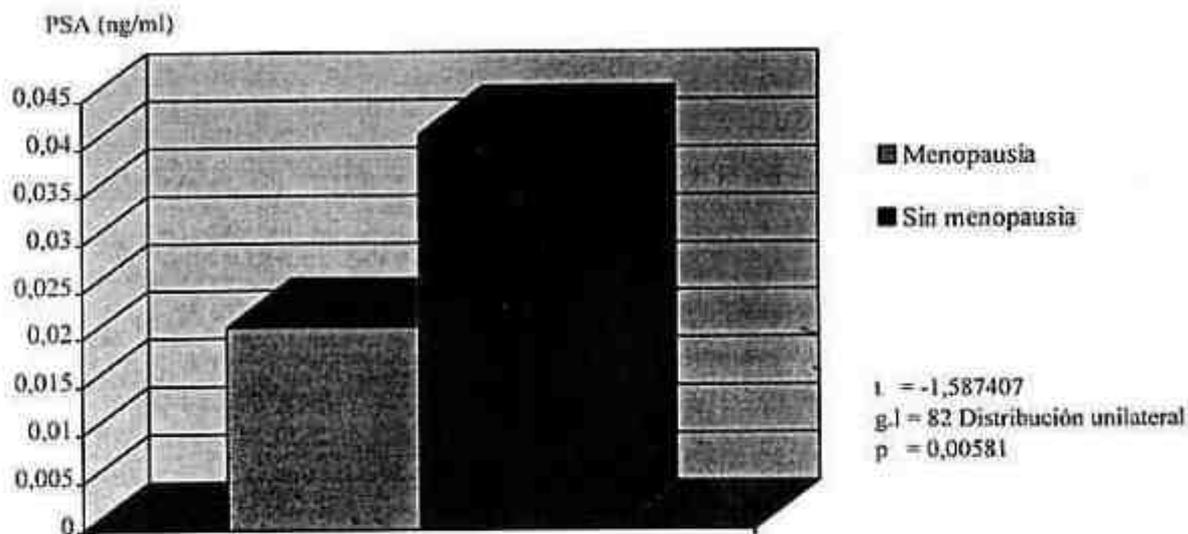


Menopausia en el grupo control y concentraciones de PSA

Tabla XVIII

	n	PSA promedio (ng/ml)	D.E.
Menopausia	57	0,0212280	0,042848
Sin menopausia	27	0,0414814	0,073834

Gráfico 16
Concentraciones promedio PSA en mujeres menopausicas y no menopausicas (grupo control)



Hirsutismo y PSA (grupo control)

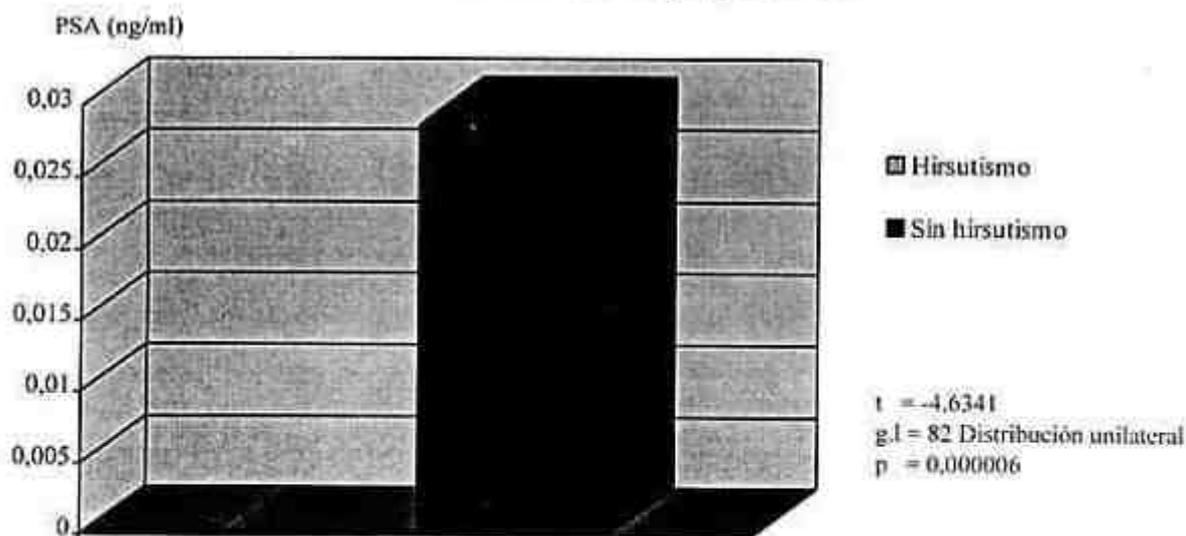
No se puede derivar ninguna conclusión válida porque el número de sujetos estudiados con hirsutismo es muy pequeño.

Tabla XIX

	n	PSA promedio (ng/ml)	D.E.
Hirsutismo	3	0	0
Sin hirsutismo	81	0,02876543	0,05586

Gráfico 17

Concentraciones promedio de PSA entre sujetos con hirsutismo y sin hirsutismo en el grupo control



DISCUSION

Debido al impacto positivo que tendrían en el manejo del cáncer de mama, se están tratando de desarrollar test cada vez más sensibles y específicos para el diagnóstico y seguimiento de estas pacientes.

Los más prometedores utilizan anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos específicos de la célula tumoral y están diseñados para ser medidos cuantitativamente en el suero de la paciente. El que algunas de estas células puedan producir PSA, nos llevó a buscar si la determinación de esta substancia en suero sirviese eventualmente como marcador de su actividad tumoral y por ende de la enfermedad.

A continuación analizaremos punto por punto cada una de las variables estudiadas.

Evidencia de enfermedad y PSA

A pesar de que no logramos demostrar que existía una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico entre el grupo de pacientes con cáncer de mama con evidencia y sin evidencia de enfermedad y el grupo de control, es llamativo:

1. El hecho de que el valor de "p" (0,15) sea bastante bajo.
2. El valor promedio de PSA del grupo de pacientes con cáncer de mama con evidencia de enfermedad es muy superior al de grupo de pacientes sin evidencia de enfermedad y al grupo control (a pesar de que la diferencia no alcanza niveles que permitan concluir definitivamente que no es producto del azar).
3. El elevado número de valores "0" obtenidos.

Las posibles explicaciones para este resultado serían:

1. No existe diferencia real entre los niveles séricos de PSA entre los pacientes con cáncer de mama y los pacientes sin esta enfermedad.

2. Si existe una diferencia, pero muy pequeña y por lo tanto para detectarla se requieren pruebas de PSA más sensibles y una muestra de pacientes mayor, para aumentar así el poder de análisis de las pruebas estadísticas que se utilicen.
3. Existe diferencia pero limitada a un determinado porcentaje de pacientes con cáncer de mama. La producción de PSA correspondería a cierto tipo de línea celular y en este caso su presencia o ausencia podría servir para predecir el comportamiento del tumor y el pronóstico de la enfermedad.

Para analizar el primer punto debemos recurrir al único estudio realizado antes que el nuestro y realizado por Gjai et al⁽⁶²⁾ en 1995. Estos autores estudiaron 200 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en los que se hicieron determinaciones séricas de PSA previo a la cirugía y a los 6 meses de realizado el acto operatorio, con determinaciones de PSA en el tejido tumoral, y 346 pacientes de los que desconocían su información clínica y las compararon con las muestras de 674 controles aparentemente sanos obtenidas entre los donantes de sangre del Red Cross Blood Transfusion Service de Toronto. No encontraron diferencias significativas entre los grupos y concluyeron que la determinación sérica de PSA pareciera no tener importancia en el diagnóstico y seguimiento de las pacientes con cáncer de mama.

Sin embargo su estudio tiene algunos puntos débiles que no nos permiten aceptar sus conclusiones con tanta facilidad. Entre ellos se pueden mencionar:

1. Se basó fundamentalmente en pacientes en los estadios I y II (44% y 48% respectivamente) del total que tenían datos clínicos disponibles.
2. La edad promedio del grupo de pacientes con cáncer de mama con información clínica conocida era de 57 años, mien-

tras que el de pacientes sin información clínica era de 60 años. Mientras que la edad promedio del grupo control era de 35 años.

3. Se asumió la ausencia de patología mamaria en el grupo control sin realizar ningún esfuerzo por corroborarlo, y no se tomó en cuenta si recibían o habían recibido en algún momento anticonceptivos orales.
4. El suero post-cirugía fue tomado 6 meses después del tratamiento quirúrgico. No tomando en cuenta si para ese momento las pacientes estaban o no recibiendo quimioterapia, y asumiendo la ausencia completa de enfermedad sin ninguna evidencia objetiva que así lo confirmase.
5. No tomaron en cuenta la variable hirsutismo.

La información disponible es por lo tanto limitada y no nos permite establecer una conclusión definitiva.

En lo que respecta al segundo punto se deben hacer algunas consideraciones relacionadas con el método para detectar PSA utilizado. Este método (IRMA) (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) permite detectar en promedio niveles de hasta 0,08 (ng/ml) según el folleto que publica el fabricante, y alrededor de 0,1 según lo aceptado por diferentes autores⁽⁶³⁾, lo que es un valor bastante bueno pero que puede no ser todo lo preciso que se requiere para detectar valores de PSA inferiores a este valor y que podrían corresponder a los valores "0" que se evidenciaron en este estudio.

Como existía un grupo importante de estos valores "0", decidimos evaluar su frecuencia y compararla con el número de valores diferentes a "0" para determinar si este hecho era producto del azar o más bien una falla en el método de detección de PSA que habíamos utilizado. Para ello elegimos hacer el análisis entre

las variables: quimioterapia y evidencia de enfermedad para el momento de la toma de la muestra de PSA (ver tabla IX) por que allí fue donde obtuvimos el valor de "p" más bajo ($p=0,07$) y por lo tanto donde pensamos era menos probable que el azar hubiese actuado. Sin embargo los resultados de estos cálculos no arrojaron diferencias entre los grupos adicionales a las que podrían esperarse simplemente por azar.

Por definición un test de PSA ultrasensible es aquel que permite un rango de detección menor de 0,1 $\mu\text{g/L}$ (ng/ml)^(64, 65), sin embargo existen ensayos todavía más sensibles que permiten detectar concentraciones de hasta 0,001 ng/ml⁽⁶⁶⁾, y como es lógico suponer para establecer una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico en este caso requeriría de una muestra muy grande.

Finalmente en lo referente al tercer punto Yu et al⁽⁵²⁾ han encontrado que la producción de PSA inmunoreactiva se produce solamente en aquellas líneas celulares de cáncer de mama que contienen receptores para hormonas esteroideas (T-47D y MCF-7), no detectando producción de PSA en la línea celular BT-20 que no posee receptores con actividad esta actividad hormonal. Analizando este tipo de pacientes, estos autores encontraron que la presencia de PSA inmunoreactiva a nivel tumoral se asociaba con diagnósticos en etapas más tempranas de la enfermedad, tumores de tamaño más pequeño y presencia de receptores estrogénicos positivos en relación con el grupo de pacientes que eran negativas para la presencia de PSA. El análisis también indicaba que las pacientes PSA+ tenían un menor riesgo de recidiva y la muerte, lo que los llevó a pensar que podría utilizarse como un marcador de pronóstico favorable.

Cáncer de mama y quimioterapia

Si asumimos que la presencia de PSA en sangre es proporcional a la masa tumoral o al menos a la presencia de cierto número de células tumorales, cualquier intervención que

trate de eliminarlas o frenar su metabolismo debe expresarse en modificaciones o en las concentraciones séricas de PSA. Una de estas intervenciones es la quimioterapia. Por lo que analizamos el grupo de pacientes con cáncer de mama sobre la base de si estaban recibiendo quimioterapia o no y si tenían evidencia de enfermedad o no para el momento de la toma de la muestra.

Los resultados a pesar de que no fueron estadísticamente significativos son llamativos. El valor de PSA más elevado correspondió al grupo de pacientes con evidencia de enfermedad que no estaban recibiendo quimioterapia para ese momento (PSA promedio = 0,06), los valores de los pacientes sin evidencia de enfermedad eran iguales independientemente de que estuviesen recibiendo o no quimioterapia (0,01), y el promedio más bajo correspondió al grupo con evidencia de enfermedad que estaba recibiendo quimioterapia (0,001), el valor de "p" a pesar de que como se mencionó no es significativo estadísticamente es llamativamente bajo ($p=0,0737$).

Sería interesante estudiar la variación en las concentraciones séricas de PSA en pacientes que van a ser sometidas a quimioterapia en el tiempo y ver si el comportamiento de estos valores pueden tener alguna utilidad en predecir evolución posterior a la enfermedad y la sobrevida de estas pacientes.

Hirsutismo

La presencia moderadamente excesiva de un patrón masculino de crecimiento del cabello, con exceso de vellos, en áreas del cuerpo que son relativamente sensibles a los andrógenos (cara, tórax, abdomen y muslos) y en donde normalmente existe muy poco cabello en la mujer es lo que se ha definido tradicionalmente como hirsutismo. El predominio del cabello en forma excesiva en otras partes del cuerpo tales como la frente, los antebrazos y las piernas, tiene un significado diferente. Este cabello es típicamente fino (vello), y se denomina hipertricosis, y se piensa que no es causada por un

desbalance en las hormonas sexuales sino más bien una condición que puede ser heredada, productos de medicamentos tales como el diazóxido, la difenilhidantoina, etc.⁽⁶¹⁾.

Melegos et al⁽⁵²⁾ demostró que los niveles de PSA son mayores en las mujeres hirsutas que en las mujeres que no lo son, planteando que incluso podría utilizarse como un nuevo marcador bioquímico de la acción de los andrógenos en la mujer. El número de pacientes con hirsutismo en el grupo de cáncer de mama y en control fue muy pequeño (5 y 3 respectivamente), no encontrando diferencias significativas entre las concentraciones de PSA entre las pacientes con cáncer de mama con y sin hirsutismo (ver tabla IV y gráfico 4) valor de $p = 0,30$. En el grupo control la diferencia entre las concentraciones séricas de PSA entre las que tenían hirsutismo y las que no, a pesar de que es estadísticamente significativa ($p= 0,000006$), no debería llevar a ninguna conclusión válida, porque como ya se mencionó, se basa en un número de sujetos muy pequeño.

Receptores estrogénicos y de progesterona

La presencia de receptores estrogénicos (RE) o de receptores de progesterona (PR) positivos les confiere a las pacientes con cáncer de mama un mejor pronóstico que a aquellas que son RE o PR negativas sin embargo a pesar de que esta determinación ha sido posible por más de 20 años todavía la confiabilidad de este parámetro es baja por la variación interobservador e incluso intraobservador en su interpretación los receptores pueden aparecer falsamente negativos cuando están ocupados por estrógenos, o en pacientes con un receptor que no es funcional (un RE que no se une al DNA)⁽¹⁰⁾.

Yu et al⁽²³⁾ estudió la asociación entre PSA inmunoreactiva con la presencia de receptores estrogénicos de progesterona y la edad de las pacientes. Encontrando como se mencionó anteriormente que los tumores que mostraban presencia de PSA inmunoreactiva se asociaban fuertemente con la presencia de receptores PR,

especulando que la presencia de PSA inmunoreactiva en las células tumorales de mama podría ser un marcador del estado funcional de los receptores hormonales esteroideos, al igual que un indicador del balance hormonal endógeno entre estrógenos y andrógenos/progestágenos.

De las 84 pacientes con cáncer de mama estudiadas 52 (61,90%) tenían determinaciones de RE y 32 (61,32%) podían considerarse como positivas. El número de pacientes con determinación de RP fue de 17 (20,23%) de los que 8 eran positivas (47,05%). No se encontraron diferencias significativas entre los niveles de PSA séricos entre las pacientes que tenían receptores positivos; (RE, RP) y las que no los tenían ($p=0,22$ y $0,11$ respectivamente).

Actualmente las terapias disponibles no provocan un incremento substancial en la supervivencia de los pacientes con enfermedad mamaria metastásica, sin embargo algunos estudios han sugerido que la caracterización inicial del tumor primario, todavía es importante para las pacientes que desarrollan metástasis subsecuente. El contenido de receptores estrogénicos (ER) y de progesterona (PR), puede predecir la respuesta al tratamiento hormonal, una vez que se desarrolla la enfermedad metastásica^(67, 68).

Tamoxifen

El tamoxifen es un estrógeno sintético con propiedades que lo hacen ser agonista y antagonista de los estrógenos⁽⁶⁸⁾, que fue desarrollado inicialmente como anticonceptivo oral, pero a diferencia de lo que sucedía en roedores, en humanos tenía un efecto contrario estimulando la ovulación. Posteriormente se encontró en forma fortuita que era eficaz en paliar el cáncer de mama metastásico en algunas mujeres, ya que su uso reducía el riesgo de recidiva y de muerte cuando se comparaba con grupo controles. Con el tiempo ha quedado firmemente establecido como un tratamiento para el carcinoma de mama metastásico así como tratamiento adyuvante, después de la cirugía en pacientes con cáncer de mama⁽⁶⁹⁾.

En mujeres posmenopáusicas se producen disminuciones de la concentración de gonadotropinas con el tratamiento con tamoxifen; la cantidad de estrógenos, progesterona, y prolactina no se modifican, en mujeres premenopáusicas ocasionalmente se producen, por el contrario, grandes incrementos de estrógenos totales, del estradiol y de la progesterona. En el nivel celular, es probable que el tamoxifen actúe combinándose con la proteína del núcleo de los receptores estrogénicos y arrestando la replicación de las células mamarias cancerosas en la fase G1. En consecuencia, el tamoxifen es un agente citostático más que citocida⁽⁷⁰⁾.

Se conoce que el tamoxifen también es capaz de inducir la producción de PSA en ciertas líneas celulares de cáncer de mama (T-47D y MCF-7)⁽⁶⁴⁾.

Del total de pacientes con cáncer de mama estudiados 37 (44,04%) recibían o habían recibido tamoxifen para el momento del estudio, no encontrando diferencias entre las concentraciones promedio en el grupo con tamoxifen en relación con el que no había recibido nunca ($p=0,33$) (ver tabla V y gráfico 5).

Edad, menopausia y PSA

La presencia o no de la menopausia se ha utilizado por mucho tiempo como un factor pronóstico excelente para predecir la eficacia de la quimioterapia adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama. La quimioterapia parece ser más efectiva en pacientes jóvenes (premenopáusicas), mientras que el tamoxifen parece ser más efectivo en pacientes de mayor edad (postmenopáusicas, ancianas)⁽⁷¹⁾.

Lo ideal para poder determinar con exactitud que se ha producido la menopausia es la determinación de análisis hormonales (FSH, LH), esto en la práctica casi nunca se realiza, y lo que se hace en la mayoría de las investigaciones es definirla en base a la edad (> 50 años igual a menopausia) sin que se tome en cuenta si la paciente está menstruando o no.

Clasificando al grupo control en base a si tenían < 50 años o si tenían 50 o más años y realizando la comparación entre las concentraciones promedio de PSA encontramos que a diferencia de los hallazgos reportados por otros autores⁽²²⁾, sorprendentemente los valores de PSA elevados se asociaban con el grupo menores de 50 años (tabla XVI y gráfico 14) con un valor de $p=0,02$. Sin embargo cuando analizamos de la misma manera el grupo de pacientes con cáncer de mama (tabla XVII y gráfico 15), no existen diferencias significativas entre los dos grupos etarios. La pregunta lógica es ¿por qué?, sin embargo no tenemos una respuesta exacta aunque se podría especular que puede deberse a que algunas pacientes menores de 50 años estaban recibiendo ACO para ese momento. El análisis de los resultados que hemos realizado es extensible también a la variable menopausia. En grupo de cáncer de mama no existe ninguna diferencia estadística entre las que estaban menopáusicas o no ($p=0,44$) (ver tabla VI y gráfico 6). Mientras que en el grupo de control las pacientes sin menopausia tenían concentraciones promedio superiores a las pacientes menopáusicas con un valor de $p=0,05$, probablemente por la misma razón mencionada.

Anticonceptivos orales

La administración de estrógenos por 5 años continuos parece ser que no incrementa la incidencia del cáncer de mama, pero a largo plazo, el riesgo relativo se incrementa 1,3, especialmente si está combinado con un progestágeno^(72, 73). Yu et al⁽⁵⁴⁾, encontraron que las mamas de mujeres que recibían anticonceptivos orales basados en progesterona contenían niveles elevados de PSA, logrando incluso, inducir la producción de PSA en líneas celulares de carcinoma de mama después de la estimulación in vitro con morethindrona y ethinylestradiol.

Obviamente ninguna de las pacientes con cáncer de mama estaba recibiendo anticonceptivos orales para el momento del estudio pero quisimos evaluar si este antecedente se asocia-

ba con diferencias en las concentraciones de PSA promedio (ver resultados en tabla VII y gráfico 7). No encontramos diferencias significativas entre las pacientes que tenían como antecedentes haber recibido anticonceptivos orales y las que no lo tenían. Por lo que si existe algún efecto, este es pasajero y no persiste en el tiempo.

Cuando analizamos en forma similar el grupo control, encontramos que solamente 12 tenían el antecedente de recibir o haberlo hecho en alguna oportunidad anticonceptivos orales. La mayoría (10) los estaba recibiendo para el momento de la toma de la muestra, pudiendo apreciar los resultados (tabla XV y gráfico 13) ($p=0,05$) que si existe una diferencia significativa sin embargo si comparamos con exactitud los dos grupos encontramos que la edad promedio de las que recibían anticonceptivos era de 48,3 años mientras que de las que no lo recibían y nunca lo habían hecho era de 55.

No podemos establecer por lo tanto, si es que se trata simplemente del efecto de los anticonceptivos o por el contrario un efecto atribuible a la menor edad de las pacientes que reciben este tipo de medicamento.

Estado de salud de los controles

Dentro del grupo de control que utilizamos existía un grupo importante de sujetos que sufría alguna enfermedad (72,61%), por lo que decidimos evaluar si había alguna diferencia entre este grupo y los que a falta probablemente de una definición mejor llamamos aparentemente sanos (ver tabla XII, apartes a y b). Encontramos que las concentraciones promedio entre los sanos eran mayores que las de los controles aparentemente no sanos, pero aquí también la edad juega un papel importante, ya que la edad promedio del grupo de control aparentemente sano esta de 47,65 años mientras que la edad promedio del grupo de control con alguna enfermedad asociada era de 56,45 años.

Encontramos que desafortunadamente dentro del grupo de control existía un porcentaje

bastante elevado de pacientes que no tenían una mamografía realizada el último año (49=58,33%), como hubiese sido lo deseable, por lo que quisimos evaluar para tener certeza de que nuestro grupo de control era más adecuado, si existía alguna diferencia entre las concentraciones promedio de PSA de estos dos grupos (ver tabla XIII y gráfico 11). Las concentraciones promedio prácticamente fueron iguales con un valor de $p=0,48$.

CONCLUSIONES

1. Con el método de detección empleado no se encontraron diferencias significativas entre los valores de PSA entre el grupo de control y el grupo de pacientes con cáncer de mama con evidencia y sin evidencia de enfermedad
2. El antecedente ingesta o no de ACO, y la presencia o no de menopausia, en el grupo de pacientes con cáncer de mama, no se asoció con variaciones en la concentración sérica de PSA
3. El antecedente de uso de ACO, la edad menor a los 50 años, y la ausencia de menopausia en el grupo control se asoció con concentraciones séricas promedio de PSA mayores que alcanzaban significancia desde el punto de vista estadístico.
4. Las concentraciones séricas de PSA en las pacientes con cáncer de mama que usan o han usado tamoxifen en alguna oportunidad no difieren significativamente de las pacientes que no lo han hecho
5. La presencia o no de receptores estrogénicos o de progesterona positivos no se asocia con variaciones significativas en la concentración sérica de PSA.
6. Se desconoce en este momento con exactitud cual es la utilidad biológica y el valor de realizar determinaciones de PSA en la mujer.



BIBLIOGRAFIA

1. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1991; 41:19-36.
2. Schifeling DJ, Hamblin JE. Early diagnosis of breast cancer. Universal screening is essential. *Postgrad Med* 1991; 89:55-62.
3. Roisman Y, Barak V, Reznick A, Ugene L, Bitterman A, Peretz T, Rurst AL. Breast Cancer: screening, detection, tumor markers and surgical management. *Journal Tumor Marker Oncol* 1996; 11:131-155.
4. Cho ST, Choi HY: Causes of death and metastatic patterns in patients with mammary cancer. *Am J clin Pathol* 1980;73: 232-242.
5. Forbes JF. The incidence of breast cancer: The global burde, public health considerations. *Sem Oncol*. 1997; 24 (suppl 1): S1-20-S1-35.
6. Wald NJ. Report of the European society for mastology breast cancer screening evaluation committee. *The Breast* 1993; 2:209-216.
7. National Cancer Institute. The Breast Cancer Digest. Bethesda MD: National cancer Institute of Health. Publication No. 84,1984: 1691.
8. Jackson VP, Hendrick RE, Feig SA, Kopans DB. Imaging the radiographically dense breast. *Radiology* 1993; 188: 297-301.
9. Andriolo A. Marcadores tumorais. *Rev Bras Med* 1996; 53:641-653.
10. Hayes D.F. Serum (circulating) tumor markers for breast cancer. *Recent Results in Cancer Research* 1996; 140: 101-113.
11. Wold LE, Ingle JN, Pisansky TM, Johnson RE, Donohue JH. Prognostic factors for patients with carcinoma of the breast. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:678-679.
12. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159-163.
13. Nadji M, Tabei SZ, Castro A, Chu TM, Murphy GP, Wang MC, Morales AR. Prostate specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasm. *Cancer* 1981; 48: 1229-1232.
14. Graves HCB, Sensabaugh GF, Blake ET. Post-coital detection of a male-specific semen protein: application to the investigation of rape. *N Engl J Med* 1985;312:338-343.
15. Ruckle HB, Klee GG, Oesterling JE. Prostate-specific antigen: critical issues for the practicing physician. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 59-68.
16. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985; 76: 1899-1903.
17. Diamandis EP, Yu H. New biological functions of prostate-specific antigen. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1515-1517.
18. Pummer K, Wirnsberger G, Purstner P, Stettner H, Wondshneider G. False positive prostate specific antigen values in the sera of women with renal cell carcinoma. *J Urol* 1992; 148: 21-23.
19. Van Krieken JH. Prostate marker immunoreactivity in salivary gland neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 410-414.

20. Kamoshida S, Tstsumi Y. Extraprostatic localization of prostate acid phosphatase and prostate specific antigen: distribution in cloacogenic glandular epithelium and sex-dependent expression in human and gland. *Hum Pathol* 1990; 21: 1108-1111.
21. Wernert N, Albrech M, Sesterhenn I, Goebbels R, Bonkhoff H, Seitz G, Inniger R, Remberger K. "The female prostate". Location, morphology, immunohistochemical characteristics and significance. *Eur Urol* 1992; 22: 64-69.
22. Yu H, Diamandis EP. Measurement of serum prostate specific antigen levels in females and in prostatectomized males with an ultrasensitive immunoassay technique. *J Urol* 1995; 153:1004-1008.
23. Yu H, Diamandis EP, Sutherland DJA. Immunoreactive prostate specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clin Biochem* 1994; 27:75-79.
24. Chan DW, Bruzek DK, Oesterling JE, Rock RC, Walsh PC. Prostate-specific antigen as a marker for prostate cancer: a monoclonal and a polyclonal immunoassay compared. *Clin Chem* 1987; 33: 1916-1920.
25. Rock RC, Chan DW, Bruzek D, Waldron C, Oesterling J, Walsh PC. Evaluation of a monoclonal immunoradiometric assay for prostate-specific antigen. *Clin Chem* 1987; 33: 2257-2261.
26. Vihko P, Kurkela R, Ramberg J, Pelkonen I, Vihko R. Time resolved immunofluorometric assay of human prostate-specific antigen. *Clin Chem* 1990;26: 92-95.
27. Flockss R, Ulrich VC, Patel CA. Studies on the antigenic properties of prostatic tissue. *J Urol* 1960; 84: 134-143.
28. Ablin RJ, Bronson P, Soanes WA, Witebsky E. Tissue and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. *J Immunol* 1970; 104:1329-1339.
29. Ablin RJ. Immunologic studies of normal and malignant human prostatic tissue. *Cancer* 1972; 29- 1570-1574.
30. Ablin RJ. Immunochemical identification of prostatic tissue-specific acid phosphatase. *Clin Chem* 1973; 19: 786-787.
31. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. physico-chemical characteristics of y-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. *Jao J Legal Med* 1971; 25:322-324.
32. Hara M, Kimura H. Two prostate-specific antigens, gammasemino protein and beta- microseminoprotein. *J. Lab Clin Med* 1989; 113: 541-548.
33. Li TS, Beling CG. Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. *Fertil Steril* 1973, 24: 134-143.
34. Moncure CW, Johnston CL, Kooptz WW et al. Investigation of specific antigens in prostate cancer. *Cancer Chemothe* 1975; 59:105.
35. Sensabaugh GF. Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. *J. Forensic Sci* 1978; 23: 106-115.
36. Pepsidero LD, Kuriyama M, Wang M, Horoszewicz J, leong SS, Valenzuela I, Murphy GP, Chu TM. Prostate antigen: a marker for human prostatic epithelial cells. *J Nat Cancer Inst* 1981; 66: 37-42.

37. Graves HCB. Prostate-specific antigen comes to age in diagnosis and management of prostate cancer. *Clin Chem* 1992; 38:1930-1932.
38. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145: 907-923.
39. MacDonald RJ, Margolius HS, Erds EG, Molecular biology of tissue kallikrein. *Bioch J* 1988; 253: 313-321.
40. Malm J, Lilja h. Biochemistry of prostate specific antigen, PSA. *Scand J Clin Lab invest* 1995; 55 Suppl 221: 15-22.
41. Riegman PH, Vliestra RJ, Van der Korput J, Brinkman AO, Trapman J. The promoter of the prostate-specific antigen gene contains a functional androgen responsive element. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 1921-1930.
42. Stenman UH, Leionen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O.; A complex between prostate-specific antigen and $\alpha 1$ - antichymotrypsin is the major form of prostate specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991; 222-226.
43. Stamey TA, Yang N, AR, McNeal JE, Freiha FS; Redwine E. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909-916.
44. DorrVJ, Eilliamson SK, Stephens RL. An evaluation of prostate specific antigen as a screening test for prostate cancer. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2529-2537.
45. Papotti M, Paties C, Peveri V, Moscuza L, Bussolati G. Immunocytochemical detection of prostate-specific antigen (PSA) in skin adnexal and breast tissues and tumors. *Bas appl Histochem* 1989; 33: 25-29.
46. McLachlin SM, Srigley JR. Prostatic tissue in mature cystic teratomas of the ovary. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 780-784.
47. Frazer HA, Humphrey PA, Burchette JL, Paulson DF. Immunoreactive prostatic specific antigen in male periurethral glands. *J Urol* 1992; 147: 246-248.
48. Diamandis EP. New diagnostic applications and physiological functions of prostate specific antigen. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55 Suppl 221: 105-112.
49. Armbruster DA, Hawes LC, Harris AF. Determination of prostate-specific antigen by enzyme immunoassay and estimate of the normal reference range. *J Military Med Lab Sci* 1990; 19:99-104.
50. Diamandis EP, Yu H, Sutherland DJA. Detection of prostate specific-antigen immunoreactivity in breast tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 32: 291-300.
51. Monne M, Croce CM, Yu H, Diamandis EO. Molecular characterization of prostate specific antigen mRNA expressed in breast tumors. *Cancer Res* 1994; 54: 6344-6347.
52. Yu H, Giai M, Diamandis EP, Katsaros D, Sutherland DJA, Levesque MA, Roagna R, Ponzzone R, Sismondi P. Prostate specific antigen is a new favorable prognostic indicator for women with breast cancer. *Cancer Res* 1994.
53. Yu H. Diamandis EP, Zarghami N, Grass L. Induction of prostate specific antigen production by steroids and tamoxifen in breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 32: 301-310.
54. Yu H, Diamandis EP, Monne M, Croce CM. Oral contraceptive induced expression of prostate specific

- antigen in the female breast. *J Biol Chem* 1994.
55. Yu H, Diamandis EP. Prostate specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem* 1994; 41: 54-60.
56. Yu H, Diamandis EP. Prostate specific antigen immunoreactivity in amniotic fluid. *Clin Chem* 1995.
57. Clements A, Muktar A. Glandular kallikreins and prostate specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1536-1539.
58. KillianCs, Corral DA, Kawinski E, Constantine RI. Mitogenic response of osteoblast cells to prostate specific antigen suggests an activation of latent TGF- β and a proteolytic modulation of cell adhesion receptors. *Biochem Biophys. Res Commun* 1993; 192:940-947.
59. Honda SAA, Goldstein AP, Morita T, Sugiyama Ch, Cody I, Ríos CN, Bhagavan NV. Prostate-specific antigen concentrations in serum in acute illnesses. *Clin Chem* 1996; 42: 1785-1788.
60. Yabur JA. Epidemiología de la menopausia, una visión global. *Clínica Médica. H C C.* 1996; 1: 63-77.
61. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140: 815-830.
62. Gaii M, Yu H, Roagna R, Ponzzone R, Katsaros D, Levesque, MA, Diamandis EP. Prostate-specific antigen in serum of women with breast cancer. *Brit J Cancer* 1995; 72: 728-731.
63. Armbruster DA. Prostate-specific antigen: biochemistry, analytical methods and clinical application. *Clin Chem* 1993; 39:181-195.
64. Vessella RL. Trends in immunoassays of prostate-specific antigen: rserum complexes and ultrasensitivity. *Clin Chem* 1993; 39: 2035-2039.
65. Diamandis EP, Yu H, Melegos DN. Ultrasensitive prostate-specific antigen assays and their clinical application. *Clin Chem* 1996; 42:853-857.
66. Melegos DN, Yu H, Ashok M, Wang CH, Stanczyk F, Diamandis EP. Prostate -specific antigen in female serum , a potential new marker of androgen excess. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 777-780.
67. Hayes DF, Henderson IC, Shapiro CL. Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects. *Semin Oncol* 1995; 22 (suppl 5): 5-21.
68. Love RR, Koroltchouk V. El tamoxifeno para el control del cáncer de la mama en el mundo. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1994; 117:315-327.
69. Love RR. Tamoxifen therapy in primary breast cancer: biology, efficacy and side-effects. *J Clin Oncol* 1989;7:803-815.
70. Kaufmann M. Review of known prognostic variables. *Recent Results in Cancer Research.* 1996; 140:78-87.
71. Powles TJ. Efficacy of tamoxifen as treatment of breast cancer. *Sem Oncol* 1997;24:S1-48 - S1-54.
72. Colditz G.A, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1473-1480.
73. Steimberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD et al. A meta analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-1990.

REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGIA

INDICE DE TRABAJOS

VOLUMEN X

AÑO 1998

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

Pacheco S. C.; Barrios G.; Tejeda A.; Moreno L.; Arriaga M. I.; Vivax C.; Mora C.; Peña Y.; Lopez S. 1

DISECCION POSTEROLATERAL DEL CUELLO

Brito A. E.; Pacheco S. C.; Garriga G. E.; Lugo J. 18

CARCINOMA DE VULVA

Experiencia en el Hospital Oncológico "Padre Machado"

Pacheco S. C.; Zambrano A.; Reyes A.; Hidalgo I.; Peña Y. 29

CANCER DE ENDOMETRIO

Análisis de la Casuística del H. U. C. 1992-1996 y Revisión de la Literatura

Donis G. I.; Saab, S. A.; Hung, H. R.; Hung H. D. 39

MASTECTOMIAS POR CARCINOMAS EN EL INSTITUTO ANATOMOPATOLOGICO

Estudio de Parámetros Morfológicos

Bianchi, G. 45

SEMINOMA EXTRAGONADAL METASTASICO A S.N.C.

A Propósito de un Caso

Paz G., C.; Pérez T., J. R.; Sucre, C.; Ludith G.; Sosa, B.; Penso, M.; Pérez, J. 68

TUMOR DE CELULAS DE SERTOLI

En Preescolar de 4 Años. A Propósito de un Caso

Gonzalez F., A.; Gordils, A.; Pérez L., H.; Gómez, R. 71

EXPERIENCIA EN LA PATOLOGIA DE LAS GLANDULAS PARATIROIDES

en el Hospital Oncológico "Padre Machado"

Di Giampietro, L.; Garriga G., E.; Lugo, J.; Ruiz, M. 73

MELANOMA MALIGNO DE LA MUCOSA DE CABEZA Y CUELLO

Pacheco S., C. F.; Garriga G., E.; Lugo, J.; Miklos, M.; Brito A., E.; Emmanuelli C., J. L.; Avellan, I. 86

BIOPSIA DE GANGLIO LINFATICO

Comparación de la Biopsia por Aguja Fina y Excisional

Donis G., I.; Malavé, H.; Hung H., R. 91

CISTOADENOMA SEROSO GIGANTE DE OVARIO

Reporte de un Caso

Calderaro D., F. J.; Palacios M., P.; Sojo N., A. 99

COLGAJO SUBMENTAL

Como Alternativa para la Reconstrucción de un Defecto de Labio Inferior y Mentón, en un Paciente con Carcinoma Basocelular

Hernández C., R.; Eichelbaum, J.; Dossantos, O.; Mogollon, E.; Castro J. 105

ESTUDIO TERAPEÚTICO FASE II

Prospectivo, No Aleatorio, con Interferon Alfa 2b Recombinante en Infección del Cuello Uterino por Virus Papiloma Humano (VPH) y su Uso como Inmunoprevención del Carcinoma Cervical

Paz C., G.; Zaitman, M.; Cirac, A.; Alvarado P., A. 114

LESIONES SUBCLINICAS DE LA MAMA

Manejo Quirúrgico – Radiológico – Patológico

Mata I., J. F.; Evaristo P., L. E.; Bustos, L.; Nuñez C., D.; Niño, Y.; Salazar, N. 123

VALOR DE LA PUNCION – ASPIRACION CON AGUJA FINA

en el Diagnóstico del Cáncer Mamario - I. O. L. R.

Narváez R., E.; Coronado, M. de; Croes, L.; Paredes, R. 132

ESTUDIO DE LA MULTIRESISTENCIA A DROGAS MEDIADA POR EL GEN MDR-1 EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA

Correntí, M.; Herrera, O.; Cavazza, M. E.; Salma, N.; Guedez, N.; Arcia Romero, F.; Suárez, R. 149

CARCINOMA DE MAMA EN HOMBRES

Reporte de Cuatro Casos y Revisión de la Literatura

Pozo P., J.; Godayol, F.; Ott, S.; Mantellini, C.; Rachadell, J.; Bianchi, G. 188

BIOPSIA CUTANEA POR ESTEREOTAXIA

Experiencia en el Centro Clínico por Estereotaxia CECLINES.

Acosta F., V.; Longobardi T., I.; Marín M.; E.; Pérez F., J. 192

