

112402  
4



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

---

**VALOR DE PROLACTINA EN ENFERMOS DE  
CANCER COLO-RECTAL**

**TESIS**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**CIRUJANO ONCOLOGO**  
**PRESENTA EL**  
**DR. MARCOS GUTIERREZ DE LA BARRERA**

**ASESORES DE TESIS**  
**DR. PEDRO LUNA PEREZ**  
**JEFE DEL SERVICIO DE COLON Y RECTO**  
**DRA. SONIA LABASTIDA ALMENDARO**  
**DEPARTAMENTO DE ESTADISTICA**  
**DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**  
**DR. SERAFIN DELGADO GALLARDO**  
**JEFE DE LA DIVISION**  
**HOSPITAL DE ONCOLOGIA**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**



**IMSS**

**ABRIL DEL 2001**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

VALOR DE PROLACTINA EN ENFERMOS DE CÁNCER COLO-RECTAL

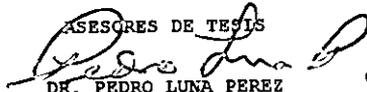
TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO ONCOLOGO

PRESENTA EL

DR. MARCOS GUTIÉRREZ DE LA BARRERA

ASESORES DE TESIS



DR. PEDRO LUNA PÉREZ  
JEFE DEL SERVICIO DE COLON Y RECTO

DRA. SONIA LABASTIDA ALMENDARO  
DEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICA

DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

  
DR. SERAFÍN DELGADO GALLARDO  
JEFE DE LA DIVISION

HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

ABRIL DEL 2001

## INDICE

ANTECEDENTES	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
OBJETIVOS	3
HIPÓTESIS	3
MATERIAL Y METODOS	4
RESULTADOS	4
ANÁLISIS	8
CONCLUSIÓN	10
DISCUSIÓN	10
BIBLIOGRAFÍA	12

## ANTECEDENTES

El agrupamiento de los pacientes en categorías determinadas por la caracterización biológica de su enfermedad es una tendencia actual en la oncología. Si bien la etapificación anatómica ha sido la base para efectuar decisiones sobre abordajes terapéuticos y agrupamiento pronóstico, se ha visto que precisamente para estos fines dista de ser un procedimiento satisfactorio y que la complementación de ambos procedimientos puede mejorar el desempeño en estas tareas.

Hay observaciones de que en pacientes con cáncer colo-rectal, el nivel plasmático de la hormona Prolactina correlaciona con el pronóstico y es más efectivo que la clínica y que el nivel sérico de Antígeno Carcino-embrionario (ACE) para detectar recurrencia de la enfermedad <sup>1,2</sup>. Específicamente Patel<sup>1</sup> y su grupo en la India reportaron en 1994 que en una cohorte de 114 pacientes con cáncer de Colon o Recto, un nivel de corte de 20 ng/mL en el valor preoperatorio de Prolactina plasmática sitúa a los pacientes en dos grandes grupos pronósticos: aquellos con Prolactina por arriba de ese nivel de corte, con menor probabilidad de supervivencia a 3 años que el grupo con un valor de Prolactina por abajo del nivel mencionado.

La Prolactina es una hormona a la que habitualmente se conceptualiza únicamente en su función de regulación de la lactancia o con tumores de hipófisis anterior, que es el sitio de producción normal de la hormona que mejor se conoce; sin embargo, se han descrito hasta el momento más de 200 diferentes funciones para esta hormona y otras para sus variantes moleculares en forma de agregados de la proteína íntegra con 23 kilodaltones o de fragmentos de la misma<sup>3</sup>. Igualmente se han descrito ya múltiples sitios de producción de la hormona fuera de la hipófisis, y entre los cuales se incluyen neoplasias malignas <sup>4,5,6,7,8,9</sup>.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Consideramos que la observación del valor pronóstico del nivel de prolactina plasmática<sup>1,2</sup>, descrita en los antecedentes, abre un campo importante para ser explorado tanto en el ámbito básico como en el ámbito clínico; en este sentido, es pertinente efectuar una descripción de los valores de esta determinación de un grupo de pacientes con cáncer de colon y recto y un grupo de sujetos control, en nuestro medio.

## OBJETIVOS

Nos planteamos conocer en un grupo piloto de enfermos con cáncer colo-rectal en nuestro medio los valores de Prolactina en suero, así como los de un grupo control. Decidimos también efectuar en todos ellos la medición de la misma molécula en plasma ya que algunas de las observaciones clínicas con respecto a la presencia de variantes moleculares de esta hormona han sido efectuadas justamente en plasma. Precisamente la observación original del valor pronóstico de la Prolactina fue hecha con medición en plasma. Incluimos también entre las variables independientes a la edad, además del diagnóstico, pues es un factor cuya influencia sobre el nivel de Prolactina es conocida.

## HIPOTESIS

El promedio de los valores de prolactina de los pacientes con cáncer de colon o cáncer de recto es mayor que el de una población control.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Consideramos que la observación del valor pronóstico del nivel de prolactina plasmática<sup>1,2</sup>, descrita en los antecedentes, abre un campo importante para ser explorado tanto en el ámbito básico como en el ámbito clínico; en este sentido, es pertinente efectuar una descripción de los valores de esta determinación de un grupo de pacientes con cáncer de colon y recto y un grupo de sujetos control, en nuestro medio.

## OBJETIVOS

Nos planteamos conocer en un grupo piloto de enfermos con cáncer colo-rectal en nuestro medio los valores de Prolactina en suero, así como los de un grupo control. Decidimos también efectuar en todos ellos la medición de la misma molécula en plasma ya que algunas de las observaciones clínicas con respecto a la presencia de variantes moleculares de esta hormona han sido efectuadas justamente en plasma. Precisamente la observación original del valor pronóstico de la Prolactina fue hecha con medición en plasma. Incluimos también entre las variables independientes a la edad, además del diagnóstico, pues es un factor cuya influencia sobre el nivel de Prolactina es conocida.

## HIPOTESIS

El promedio de los valores de prolactina de los pacientes con cáncer de colon o cáncer de recto es mayor que el de una población control.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Consideramos que la observación del valor pronóstico del nivel de prolactina plasmática<sup>1,2</sup>, descrita en los antecedentes, abre un campo importante para ser explorado tanto en el ámbito básico como en el ámbito clínico; en este sentido, es pertinente efectuar una descripción de los valores de esta determinación de un grupo de pacientes con cáncer de colon y recto y un grupo de sujetos control, en nuestro medio.

## OBJETIVOS

Nos planteamos conocer en un grupo piloto de enfermos con cáncer colo-rectal en nuestro medio los valores de Prolactina en suero, así como los de un grupo control. Decidimos también efectuar en todos ellos la medición de la misma molécula en plasma ya que algunas de las observaciones clínicas con respecto a la presencia de variantes moleculares de esta hormona han sido efectuadas justamente en plasma. Precisamente la observación original del valor pronóstico de la Prolactina fue hecha con medición en plasma. Incluimos también entre las variables independientes a la edad, además del diagnóstico, pues es un factor cuya influencia sobre el nivel de Prolactina es conocida.

## HIPOTESIS

El promedio de los valores de prolactina de los pacientes con cáncer de colon o cáncer de recto es mayor que el de una población control.

## MATERIAL Y METODOS

Previo consentimiento informado, se les efectuó colección de suero y plasma a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon o de recto que acudieron al Servicio de Colon y Recto del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. Fueron excluidos todos los pacientes que hubiesen sido sometidos a una resección tumoral, a quimioterapia o a radioterapia antes de su llegada al Hospital de Oncología. Igualmente obtuvimos una muestra de sangre de sujetos donadores voluntarios del Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Del total de pacientes que fueron captados durante el año 2000, fueron seleccionados al azar un subgrupo de pacientes con cáncer de colon y otro subgrupo de recto así como un grupo de sujetos control.

Se efectuó la determinación de prolactina tanto en suero como en plasma por el método de quimio-luminiscencia en el Laboratorio de Endocrinología del Hospital de Especialidades. En el archivo de datos elaborado con base en las variables descritas, se analizó entonces la influencia de las variables diagnóstico y edad en su influencia en la variación de Prolactina.

Los análisis estadísticos fueron llevados a cabo con el paquete estadísticos SPSS versiones 9 y 10

## RESULTADOS

Fueron seleccionados del grupo total de pacientes captados durante el 2000, 25 enfermos y 15 controles, según se muestra en la tabla 1. Si bien la proporción de cada subgrupo con respecto al total no se asemeja a las del grupo total, decidimos hacer subgrupos uniformes en tamaño para poder efectuar, en este grupo relativamente pequeño de pacientes,

## MATERIAL Y METODOS

Previo consentimiento informado, se les efectuó colección de suero y plasma a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon o de recto que acudieron al Servicio de Colon y Recto del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. Fueron excluidos todos los pacientes que hubiesen sido sometidos a una resección tumoral, a quimioterapia o a radioterapia antes de su llegada al Hospital de Oncología. Igualmente obtuvimos una muestra de sangre de sujetos donadores voluntarios del Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Del total de pacientes que fueron captados durante el año 2000, fueron seleccionados al azar un subgrupo de pacientes con cáncer de colon y otro subgrupo de recto así como un grupo de sujetos control.

Se efectuó la determinación de prolactina tanto en suero como en plasma por el método de quimio-luminiscencia en el Laboratorio de Endocrinología del Hospital de Especialidades. En el archivo de datos elaborado con base en las variables descritas, se analizó entonces la influencia de las variables diagnóstico y edad en su influencia en la variación de Prolactina.

Los análisis estadísticos fueron llevados a cabo con el paquete estadísticos SPSS versiones 9 y 10

## RESULTADOS

Fueron seleccionados del grupo total de pacientes captados durante el 2000, 25 enfermos y 15 controles, según se muestra en la tabla 1. Si bien la proporción de cada subgrupo con respecto al total no se asemeja a las del grupo total, decidimos hacer subgrupos uniformes en tamaño para poder efectuar, en este grupo relativamente pequeño de pacientes,

un análisis que pudiera dilucidar el peso del factor diagnóstico en el valor de prolactina. En la tabla 2 y en la 3 se muestra la distribución de la muestra, por sexo y por sexo y diagnóstico, respectivamente. En esta última destaca que la razón mujeres/hombres es menor para el grupo control que para el grupo de enfermos.

TABLA 1. DIAGNOSTICO

	Número	Porcentaje
Cáncer de colon	13	32.5
Cáncer de recto	12	30.0
Control	15	37.5
Total	40	100.0

TABLA 2. SEXO

	Número	Porcentaje
Femenino	17	42.5
Masculino	23	57.5
Total	40	100.0

TABLA 3. SUBGRUPOS DIAGNOSTICO-SEXO

DIAGNOSTICO	SEXO		Total
	Femenino	Masculino	
Cáncer de colon	7	6	13
Cáncer de recto	5	7	12
Control	5	10	15
Total	17	23	40

En la tabla 4 se detalla la situación de los valores obtenidos en cuanto a medidas de dispersión y de tendencia central para edad, Prolactina sérica y Prolactina plasmática. Destaca que el rango de edad y obviamente la desviación estándar de la muestra son muy amplios.

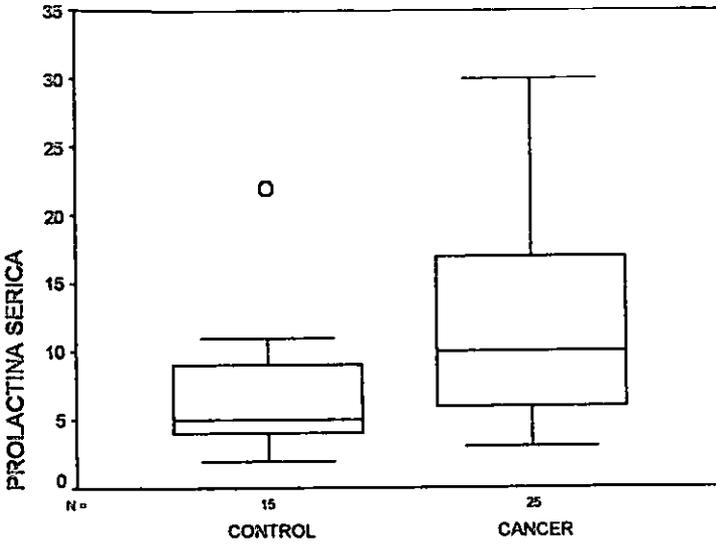
En las figuras 1 a y b se muestra la distribución de los valores de Prolactina sérica y plasmática respectivamente, para el grupo de enfermos y para el grupo control. Se hace evidente en las mismas que la dispersión en los valores de Prolactina es mayor para el grupo de enfermos que para el grupo control. De hecho esto es algo esperable ya que los trabajos previos establecen que hay dos grandes grupos pronósticos entre los enfermos con cáncer colo-rectal: aquel de los sujetos con Prolactina por arriba de 20 ng/mL y aquel de los sujetos con Prolactina por debajo de ese nivel.

En un análisis posterior de un grupo mas grande esta diferencia en dispersión probablemente alcance diferencia estadísticamente dignificativa, cosa que no sucedió en el presente trabajo, y lo cual nos permitió aplicar pruebas paramétricas para las comparaciones, y nos llevó a concentrarnos en las diferencias entre el promedio de cada grupo.

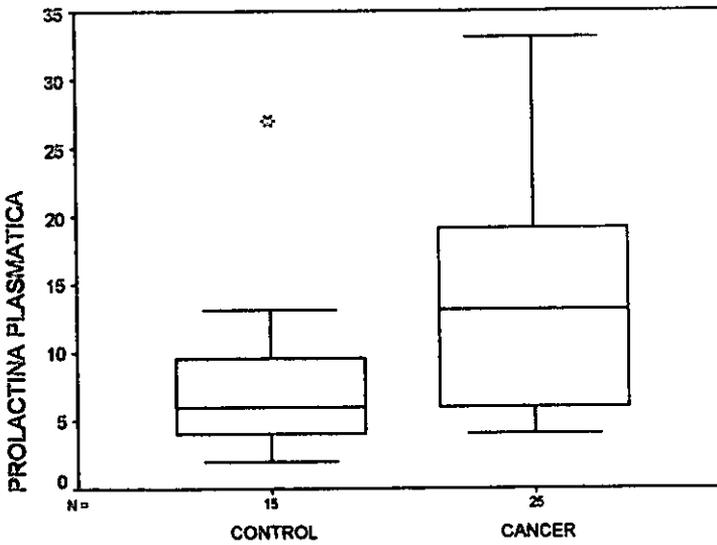
TABLA 4. EDAD, Y PROLACTINA GLOBALES PARA EL GRUPO

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
EDAD	40	22	80	54.48	12.50
PROLACTINA SERICA	40	2	30	10.17	6.86
PROLACTINA PLASMATICA	40	2	33	11.75	8.39

FIGURA 1 A Y B. DISTRIBUCIÓN DE VALORES DE PROLACTINA



DIAGNOSTICO



DIAGNOSTICO

ANALISIS

En la tabla 5 se muestran los valores paramétricos para los pacientes con cáncer de colon y los de cáncer de recto, así como para el subgrupo de los controles.

Efectuamos una comparación entre los promedios de Prolactina sérica y Prolactina plasmática entre los enfermos y los controles. La diferencia detallada en la tabla 5, tiene una diferencia estadísticamente significativa en la prueba de t para muestras independientes, como se muestra en la tabla 6.

TABLA 5. VALORES EN LAS VARIABLES INCLUIDAS, AMBOS GRUPOS

DIAGNOSTICO		N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Enfermo Ca de colon o recto	Prolactina sérica	15	2	22	6.87	5.03
	Prolactina plasmática	15	2	27	7.80	6.24
	Edad	15	26	63	52.33	8.65
Control	Prolactina sérica	25	3	30	12.16	7.12
	Prolactina plasmática	25	4	33	14.12	8.72
	Edad	25	22	80	55.76	14.34

TABLA 6. COMPARACIÓN ENTRE AMBOS GRUPOS

	Prueba de Levene para igualdad de varianzas		Prueba de t para igualdad de medias		gl	Sig. 2 colas	Diferencia media	Error estándar de la diferencia
	F	Sig.	t					
PROLACTINA SERICA	3.571	.066	2.521	38	.016	5.29	2.10	
PROLACTINA PLASMATICA	4.021	.052	2.451	38	.019	6.32	2.58	
EDAD	3.018	.090	.836	38	.408	3.43	4.10	

Como se comentó en el apartado de resultados, el sexo masculino predominó en el grupo control, no así en los enfermos. Dado que el número de casos incluidos en este estudio es relativamente reducido, no es conveniente efectuar un análisis multivariado. Para probar si esta diferencia de representación de sexo generó las diferencias en los valores de Prolactinas sérica y plasmática encontradas entre enfermos y controles, efectuamos una prueba de t entre el valor promedio de hombres y el de las mujeres, ambos del grupo control. Como se muestra en las tablas 7 y 8, no encontramos una diferencia estadísticamente significativa.

El amplio rango de edad tanto para los controles como para los enfermos no tuvo diferencia estadísticamente significativa entre unos y otros, según se muestra en la tabla 6.

TABLA 7. NIVELES SERICO Y PLASMATICO DE PROLACTINA, POR SEXO, CONTROLES

	SEXO	N	Media	Desviación estándar	Error estándar de la media
PROLACTINA SERICA	Masculino	10	6.10	5.90	1.86
	Femenino	5	8.40	2.41	1.08
PROLACTINA PLASMATICA	Masculino	10	7.00	7.45	2.36
	Femenino	5	9.40	2.51	1.12

TABLA 8. PRUEBA DE t PARA VALORES DE PROLACTINA ENTRE HOMBRES Y MUJERES, CONTROLES

	Prueba de Levene para igualdad de varianzas		Prueba de t para igualdad de medias		
	F	Sig.	t	gl	Sig. (2-colas)
PROLACTINA SERICA	.832	.378	-.826	13	.424
PROLACTINA PLASMATICA	1.503	.242	-.689	13	.503

## CONCLUSIONES

Existe una mayor concentración sérica y plasmática en los enfermos con cáncer colo-rectal en comparación con los controles.

Las diferencias en el nivel de prolactina plasmática y sérica obtenidas validan, para nuestro medio, observaciones previas en ese sentido.

## DISCUSIÓN

Esta observación fue hecha en un grupo piloto, y deberá ser confirmada en un grupo más amplio de pacientes en el que se puedan controlar simultáneamente las variables incluidas en el presente análisis y otras adicionales, y así poder efectuar para el mismo, un análisis multi-variado.

Por otro lado, no estamos aun en posición de efectuar aseveraciones en cuanto al valor absoluto en la determinación sérica o plasmática de Prolactina en referencia con un valor de corte para establecer grupos pronósticos, en nuestro medio. Es posible observar, sin embargo, una tendencia bien definida a que el valor promedio del grupo de enfermos es menor que el obtenido para un grupo de pacientes de la India en el Hospital en donde originalmente se reportó el hallazgo de la hiper-prolactinemia como factor pronóstico en pacientes con cáncer colo-rectal<sup>1,2</sup>. En este grupo el promedio general es de 28.64 ng/mL y el obtenido en el presente trabajo es de 12.16 ng/mL mientras que para los controles, en ambos grupos el promedio general es muy cercano a 6 ng/mL.

En este sentido existen varias explicaciones posibles, que no son materia del presente trabajo, pero podemos mencionar que probablemente la especificidad de los anticuerpos utilizados en cada ensayo puede variar en forma importante, y por lo tanto que cabría explorar también en un grupo piloto los

mismos parámetros, con los anticuerpos utilizados por el grupo indú.

De cualquier manera, los resultados aquí reportados nos permitirán precisamente proceder a otra etapa del protocolo, con un grupo más amplio, y así contestar este tipo de preguntas con respecto al papel que la Prolactina y sus variantes moleculares ocupan en la fisiopatología del cáncer colo-rectal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Patel D, Bhatavdekar J, Ghosh N, et al. Plasma Prolactina in Patients with Colorectal Cancer. Value in Follow-up and as a Prognosticator. *Cancer* 1994; 73(3):
2. Bhatavdekar J, Patel D, Chikhlikar P, et al. Ectopic Production of Prolactin by Colorectal Adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2001;44:119-127
3. Ben-Jonathan N, Mershon J, Allen D y Steinmetz R. Extrapituitary Prolactin: Distribution, Regulation, Functions and Clinical Aspects. *Endocrine Reviews* 1996;17(6):639-669
4. Shaw-Bruha CM, Pirruccello SJ, Shull JD. Expression of the prolactin gene in normal and neoplastic human breast tissues and human mammary cell lines: promotes usage and alternative mRNA splicing. *Breast Cancer Res Treat* 1997;44:243-53
5. Ozarda AT. Prolactin-secreting tumors. *J Surg Oncol* 1983;22:9-10
6. Rees LH, Bloomfield GA, Rees GM, et al. Multiple hormones in a bronchial tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:1090-7
7. Turkington RW. Ectopic production of prolactin. *N Engl J Med* 1971;285:1455-8
8. Stanasic TH, Donovan J. Prolactin secreting renal cell carcinoma. *J Urol* 1986; 136:85-6
9. Hsu C-T, Yu M-H, Gregorly Lee C-Y, Jung H-L et al. Ectopic production of prolactin in uterine cervical carcinoma . *Gynecologic Oncol* 1992; 44:166-71