

11204

3  
20j



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

# FALLA DE ORIGEN

## PROLACTINA BASAL Y ESTIMULADA CON METOCLOPRAMIDA ORAL DE ACUERDO A PARIDAD Y EDAD DE PRESENTACION DEL PRIMER EMBARAZO DE TERMINO

*[Firma]*  
DR. ALBERTO ALVARADO  
PROFESOR TITULAR

*[Firma]*  
DR. LUCIANO CORTESANA TORALES  
SUB DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA Y EDUCACION PROFESIONAL

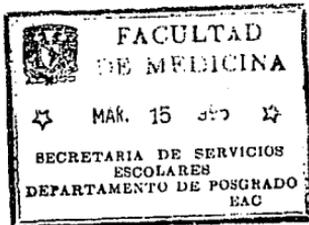
**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA PRESENTA JOSE FRANCISCO JULIAN SINIBALDI GOMEZ

Asesor: Dr. Adalberto Parra Covarrubias



INPer

MEXICO, D. F.



FACULTAD DE MEDICINA

MAR. 15 1994

SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES DEPARTAMENTO DE POSGRADO EAC

1994

1995



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

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

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

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

**PROLACTINA BASAL Y ESTIMULADA CON METOCLOPRAMIDA**

**ORAL DE ACUERDO A PARIDAD Y EDAD DE**

**PRESENTACION DEL PRIMER EMBARAZO DE TERMINO**

a mis Padres  
Carmen y Alfredo

a Sara

a mis Abuelitas  
María y Margarita

a mis Hermanas  
Tita e Isa

a mis Amigos  
de Aquí y de Allá,  
de Ayer, Hoy y por Siempre...

A Todos

Gracias, por estar conmigo  
cuando más los he  
necesitado...

**Al Dr. Adalberto Parra Covarrubias**

por la confianza brindada, así como el interés, entusiasmo  
y disposición demostrada, tanto durante el curso como en  
el desarrollo de esta tesis.

**Al Dr. Jesús Barrón Vallejo**

por su valiosa ayuda y colaboración desinteresada en todo  
momento, durante el desarrollo de esta tesis.

**A la Dra. Irma Coria**

por su ayuda en el procesamiento de los datos estadísticos.

**Al Departamento de endocrinología**

en especial a su cuerpo técnico

**Al Instituto nacional de Perinatología**

en especial al Dr. Alberto Alvarado Durán.

---

INDICE.....	1
MARCO TEORICO.....	4
I. Prolactina.....	4
II. Prolactina y glándula mamaria.....	12
III. Prolactina y paridad.....	14
IV. Prolactina y edad.....	21
V. Prolactina y nutrientes.....	23
VI. Prolactina y cáncer mamario.....	25
1. Generalidades.....	25
2. Estrógenos y cáncer de mama.....	30
3. Prolactina y cáncer de mama.....	31
4. Progestágenos, progestinas y cáncer de mama.....	43
HIPOTESIS.....	45
OBJETIVOS.....	46
MATERIALES Y METODOS.....	47
I. Sujetos experimentales.....	47
II. Tipo de estudio.....	48
III. Protocolo experimental.....	48
IV. Análisis estadístico.....	50
RESULTADOS.....	51
DISCUSION.....	58
CONCLUSIONES.....	63
BIBLIOGRAFIA.....	64

Hasta el momento, el papel de la prolactina (PRL) aún no ha sido determinado con precisión en cuanto a su participación en la génesis y progresión de las enfermedades benignas y malignas de la mama. Las investigaciones experimentales en animales (1-3), los ensayos para receptores para PRL en células de la mama humana (4-6) y los estudios clínicos en humanos (7-10) parecen indicar un papel para esta hormona en la iniciación y desarrollo del cáncer de mama (CaM). De cualquier manera, los datos publicados sobre el tema son altamente contradictorios y por ende, no permiten una clara apreciación de la correlación entre los niveles sanguíneos de dicha hormona y la enfermedad maligna de la mama.

Por otra parte, entre los factores epidemiológicos asociados con el aumento en el riesgo de CaM se encuentran, entre otros, la nuliparidad, así como un primer embarazo a término (PET) después de los 30 años (11).

Estudios recientes han descrito que después de un embarazo a término se producen cambios en el "ambiente hormonal de la mujer" que perduran a largo plazo (12,13). Entre éstos cabe mencionar que los niveles séricos de PRL fueron mayores en mujeres nulíparas que en las que no lo son (14-21). Por otra

parte, las concentraciones séricas de esta hormona resultaron incrementadas en las pacientes con PET después de los 29 años, comparadas con aquellas con un embarazo de las mismas características antes de los 20 años (15,19). Así pues, podría considerarse que estos cambios en el "ambiente hormonal" de la mujer con un embarazo a término en edades tempranas afectarían la cinética de las células basales del epitelio ductal mamario, permitiendo no sólo su proliferación, sino también su diferenciación y por ende, haciéndolas menos susceptibles al desarrollo de una neoplasia. Por el contrario, un PET tardío o bien, la nuliparidad, mantendría a dichas células por un mayor periodo de tiempo en un estadio indiferenciado, siendo como consecuencia, más susceptibles de desarrollar un cambio neoplásico (15,22-24). Desde luego, ésta es una hipótesis en la que no todos los autores están de acuerdo (25).

Dado que el estudio de la PRL en condiciones basales es de valor limitado (14,15), resulta más conveniente el estudio de esta hormona en respuesta a un estímulo provocado, como lo es la metoclopramida (14,15,26,27), la cual ya ha sido utilizada con anterioridad en diseños experimentales similares (14-16), así como en el estudio de algunas otras condiciones clínicas (28-30).

Basados en la información anterior, se decidió realizar el presente estudio consistente en la medición de las concentraciones séricas de la PRL tanto en condiciones basales como en respuesta a la metoclopramida oral en un grupo de mujeres

cuyo PET sucedió a una edad igual o menor a los 20 años, así como un segundo grupo de mujeres cuyo PET tuvo lugar a una edad mayor o igual a los 30 años y comparados ambos, con un tercer grupo de mujeres nulíparas, con el fin de determinar si este primer evento obstétrico tiene o no un impacto diferente en las concentraciones basales y/o estimuladas de PRL en estos grupos de pacientes.

## I. PROLACTINA

La PRL es una hormona polipeptídica, compuesta por 198 aminoácidos, con un peso molecular aproximado de 22,000 Daltons, que pertenece al grupo de las hormonas lactógenas y su síntesis se encuentra codificada en el cromosoma 6.

Esta hormona es producida fundamentalmente, a nivel de los lactotrofos de la adenohipófisis, aún cuando se han documentado otros sitios de producción, como el endometrio y la decidua. Las células lactotropas hipofisarias se pueden dividir en dos grandes grupos: el primero, presenta un alto potencial de reposo, sensible a la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) e insensible al estímulo dopaminérgico; el segundo, insensible a la TRH y sensible a la dopamina (DA).

Existe una heterogeneidad en las formas moleculares de la PRL, tanto a nivel hipofisario como sanguíneo, lo cual podría explicar la falta de correlación absoluta existente en algunas situaciones, entre los cuadros clínicos y las concentraciones séricas de esta hormona, dado que presentan diversos grados de inmunorreactividad y actividad biológica. Las formas descritas

son: La PRL pequeña, la grande, la grande-grande y las moléculas glicosiladas.

La secreción de la PRL tiene la peculiaridad de mantenerse continuamente bajo el influjo inhibitorio de la DA (31), la cual evita su secreción constante; dicha catecolamina es captada por los receptores tipo "D<sup>2</sup>" a nivel del lactotrofo y ejerce su función a través de los siguientes mecanismos:

- a) Inhibición de la síntesis de 3'5' monofosfato cíclico de adenosina [3'5' AMPc (31)].
- b) Defosforilación del fosfatidil inositol (32).
- c) Inhibición de la entrada de calcio a la célula (32) con la consecuente hiperpolarización de la membrana celular.
- d) Activación, a nivel de la membrana, de la proteína que inhibe la fijación del guanosin-trifosfato (32).

Varias evidencias tanto "in vitro" como "in vivo", sugieren que el ácido Gama-aminobutírico (GABA), así como el GAP, que es un péptido que se encuentra codificado en un gen cercano al de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), también pueden actuar como factores inhibidores de la secreción de PRL.

Por otra parte, entre los factores que promueven la secreción de PRL se encuentra la TRH, que activa la adenilciclase y estimula la entrada de calcio a la célula, con lo cual se aumenta la transcripción genética, síntesis y secreción de PRL. Otros factores que promueven la secreción de PRL aparecen en la Tabla No 1.

# TABLA No 1

## FACTORES FARMACOLOGICOS QUE ESTIMULAN LA SECRECION DE PROLACTINA

<b>AGENTES ANTIDOPAMINERGICOS</b>	<b>BLOQUEADORES DE LA RECAPTURA DE LA DOPAMINA</b>	<b>ESTIMULANTES SEROTONINERGICOS</b>
<i>Fenotiacinas (Clorpromacina)</i>	<i>Nomifensina</i>	<i>Anfetaminas</i>
<i>Butilferonas (Haloperidol)</i>		<i>Alucinógenos</i>
<b>Benzamidas (Sulpirida)</b>	<b>DEPLETORES DE DOPAMINA</b>	<b>TERAPIA ESTROGENICA (33-36)</b>
<i>Pimozinas</i>	<i>Reserpina</i>	<b>Contraceptivos orales (38)</b>
<i>Domperidone</i>	<i>Alfa-metildopa</i>	
<i>Tioxantinas</i>	<b>Inhibidores de la MAO</b>	
<b>Benzamidas (Motoclopramida)</b>		<b>OTROS</b>
<i>Metopimelida</i>	<b>ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H2</b>	<i>Azafenotiacinas</i>
	<i>Meclicina</i>	<i>Dibenzooxacepinas</i>
<b>BLOQUADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO</b>	<i>Triflenuamina</i>	<i>Dibenzotiacepinas</i>
<i>Verapamil</i>	<i>Cimetidina</i>	<i>Amitriptilina</i>
	<b>ANESTESICOS</b>	<i>Imipramina</i>
		<i>Verapride</i>

# **TABLA No 1 (Continuación)**

## **FACTORES FISIOLÓGICOS QUE ESTIMULAN LA SECRECIÓN DE PROLACTINA**

### **NEUROPEPTIDOS, NEUROTRANSMISORES Y OTROS HORMONALES**

**TRH (32)**

**Péptido Intestinal Vasoactivo (32)**

**Angiotensina II (35)**

**Opioides (35)**

**Histamina (35)**

**Neurotensina (35)**

**Estrógenos (32, 36)**

**Progestágenos (Asociados a estrógenos)**

**Melatonina (37)**

**Serotonina (35)**

### **FISIOLÓGICOS**

**Embarazo (39)**

**Orgasmo femenino (35)**

**Estimulación del pezón (39)**

**Sueño (35, 37)**

**Lactancia (39)**

**Comida rica en grasa (35)**

**Comida rica en proteínas (35)**

### **OTRAS SITUACIONES**

**Estrés (35)**

**Ejercicio (35)**

**Postfictal (35)**

**Hipoglucemia (35)**

En cuanto a los estrógenos (35,36,38,40) la mayoría de los autores coinciden en que aumentan los niveles de PRL. Estos actúan aumentando la producción celular de RNA mensajero, necesario para la síntesis de PRL, incrementando el tamaño del aparato de Golgi con el fin de lograr un mayor almacenamiento de la hormona y finalmente, aumentan su excreción al facilitar la exocitosis de los gránulos portadores de PRL. Por otra parte, se ha argumentado que tienen la capacidad de disminuir la actividad inhibitoria de la DA. De acuerdo con estudios realizados en ratas, una exposición continua a niveles elevados de estradiol, produce una disminución de la actividad de la hidroxilasa de tirosina, con lo cual se disminuyen los niveles de DA (34). También se ha de mencionar que pese a la contundente cantidad de información que apoya el hecho de que los estrógenos incrementan la PRL, existen estudios (38) que van en contra de esta hipótesis.

Otros mecanismos descritos para la regulación de los niveles de PRL son :

a) Un sistema de retroalimentación de asa ultracorta, el cual se encuentra basado en que es la propia PRL la que regula su secreción a través de sus concentraciones a nivel del sistema porta-hipofisiario. Esto, gracias al flujo retrogrado existente en este sistema, previamente descrito por Bergland y Page (41).

b) Un control parácrino basado en la capacidad de la GnRH para provocar una liberación sincrónica de hormona luteinizante (LH) y PRL. Aún cuando se desconoce el mecanismo responsable,

se han postulado las siguientes explicaciones (27,36,42):

1. Acción de la GnRH a nivel de los núcleos hipotalámicos.
2. Acción cruzada de la GnRH a nivel de los receptores para TRH en la hipófisis.
3. A través de un aumento en los niveles de estrógenos que a su vez incrementaría los niveles de PRL.
4. Una secreción mediada a través de la cadena alfa de LH.

La PRL es liberada en forma pulsátil, demostrándose elevaciones de la misma durante el sueño (43), probablemente asociadas al ciclo circadiano de la melatonina (37). Este ritmo pulsátil nocturno desaparece a los tres meses de embarazo, probablemente influenciado por los crecientes niveles de estradiol (33), permaneciendo así hasta la segunda semana postparto en mujeres que no lactan, mientras que en aquellas que sí lo hacen, aún cuando los niveles plasmáticos de esta hormona disminuyen, se producen aumentos asociados con la succión del pezón (39).

Aún cuando algunos autores no han encontrado variaciones en las concentraciones de PRL durante el ciclo menstrual (44,45), otros han reportado niveles más elevados durante la fase lútea, que en la fase folicular, produciéndose los niveles más altos de forma concomitante con el nivel máximo de LH. Posteriormente, se inicia un descenso de los mismos hasta llegar a un nadir

tres días después de la ovulación, para alcanzar un nuevo incremento, de menor magnitud al de la fase folicular, entre el quinto y séptimo día post-ovulatorio. Si bien en un estudio no se encontró diferencia significativa entre los valores séricos de PRL obtenidos durante la fase folicular o lútea (43), en otro, las concentraciones fueron significativamente mayores en la fase lútea que en la folicular (47).

La PRL no necesita penetrar a la célula blanco para ejercer su acción. La incubación en un sistema acelular de microsomas de células epiteliales mamarias, en presencia de PRL, estimula un factor capaz de estimular la transcripción de los genes de caseína en preparados de núcleos aislados. Este factor, es un pequeño polipéptido termorresistente con capacidad para remedar el efecto mitógeno de la PRL sobre los cultivos celulares. Otras formas de acción celular de la PRL son mediadas por AMPc.

Las acciones principales de la PRL son: la mamotrópica y la lactogénica, aún cuando se han reportado otras que aparecen en la Tabla No 2. Finalmente cuando la PRL se encuentra en concentraciones séricas superiores a lo normal, se ha visto asociada con problemas de esterilidad, en un gran espectro clínico, desde amenorrea secundaria (50), oligo-anovulación (50), síndrome del folículo luteinizado no roto (50), esterilidad inexplicable (5), defectos de fase lútea (54), etc... Estas entidades clínicas han sido explicadas por:

- a) Cambios en el patrón de secreción de la GnRH (52).
- b) Inhibición en el desarrollo folicular y la maduración

## **TABLA No 2**

### **ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LA PROLACTINA**

- 1. Efecto mamotrópico (35)**
- 2. Efecto lactogénico (35)**
- 3. Control de la expresión de los genes de la caseína (35)**
- 4. Regulación de la ATPasa sodio/potasio dependiente**
- 5. Control del influjo de calcio**
- 6. Estimulación renal de 1,25 dihidrocolecalciferol**
- 7. Modulación de la biosíntesis esteroidea (30, 48-51)**
- 8. Inducción de receptores de LH en el folículo preovulatorio**
- 9. En animales inferiores**
  - A. Osmorregulación**
  - B. Estimulación de la conducta materna**
  - C. Crecimiento y secreción del cuerpo lúteo**
  - D. Desarrollo postnatal del sistema tubero-infundibular dopaminérgico en la camada, a través de la PRL contenida en la leche materna (53)**

- del oocito (29,49,53,55).
- c) Disminución en el número de receptores para LH (49,52).
  - d) Disminución en los índices de fertilización y segmentación embrionaria dentro de los programas de fertilización asistida (49).
  - e) Inhibición de la esteroidogénesis, al actuar sobre la aromatización en las células de la granulosa, con el consecuente incremento intrafolicular de los niveles de andrógenos y disminución de las concentraciones de estrógenos (30,48,49) y progesterona (48-51).

## II. PROLACTINA Y GLANDULA MAMARIA

El primer signo de la formación mamaria en el embrión humano se aprecia a los 35 días de desarrollo, como un engrosamiento de las células del epitelio de Malpigio. Para el día 84, aparecen la areola y los galactoporos los cuales se ramifican terminando en cisternas, mismas que se convierten en alvéolos rodeados de células mioepiteliales. Posteriormente, entre los 8 y 14 años de edad sucede la telarca, culminando el desarrollo de las unidades lobulo-ducto-alveolares cuatro años después, bajo el influjo de los estrógenos (E), progestágenos (P), hormona del

crecimiento (HC), insulina y PRL, actuando como facilitadores, las hormonas tiroideas, paratiroides y el cortisol. Ahora bien, en animales de laboratorio la supresión de la secreción de PRL mediante el uso de Pergolide, no impidió un adecuado desarrollo mamario. Pese a esto, otros autores (56), consideran que en humanos, la PRL es esencial para el desarrollo mamario, ya que puede actuar a través de receptores de E en el tejido mamario. Los E tienen la función de estimular la arborización y diferenciación del epitelio ductal y en unión con la P completan la configuración lobulo-ducto-alveolar.

El crecimiento y desarrollo de la glándula mamaria continúa después de la pubertad, bajo el efecto hormonal secundario al aumento de los E en la fase folicular (proliferación de las estructuras ductales terminales) y en asociación con los P en la fase lútea (diferenciación de las estructuras alveolares). Al final del ciclo, se inician los cambios secretorios inducidos por PRL a nivel del epitelio alveolar (57).

Durante el embarazo, a medida que aumentan las concentraciones de E, P y PRL, se expande el sistema ducto-acinar, formando unidades maduras funcionales, lobulo-alveolo-ductales, rodeadas de elementos mioepiteliales hipertrofiados. La PRL induce la síntesis de enzimas necesarias para lograr la actividad secretora acinar, y en unión con las hormonas facilitadoras, lleva a cabo su función lactotropa.

La glucoproteína MUC-1 se encuentra en mayores cantidades en la superficie de las células epiteliales mamarias,

expresándose de manera aberrante en casos de tumores de mama. Los niveles de RNA MUC-1 aumentan en cultivos de células epiteliales mamarias del grupo CID-9, en presencia de hidrocortisona, insulina y PRL. Esta proteína se polariza a la superficie del epitelio durante el embarazo y la lactancia, cuando también aumenta su estabilización, mientras que aparece menos polarizada en las pacientes vírgenes; pudiéndose aducir que ésto tendría alguna repercusión sobre la mayor frecuencia de CaM en las pacientes nulíparas y aquellas con PET tardío (58).

### III. PROLACTINA Y PARIDAD

Recientemente, algunos estudios (12-15) han reportado que la mujer luego de un PET, presenta cambios de larga duración (12 a 150 meses), en su "ambiente hormonal" interno.

Musey y cols. (13,15) en un estudio prospectivo, en el cual midieron niveles hormonales en dos grupos de mujeres (15 mujeres de 18 a 23 años y 9 mujeres de 29 a 40 años), antes y por lo menos un año después del embarazo (Primer evento obstétrico que culminó en un recién nacido vivo), así como en cuarenta controles, reportaron los cambios en el ambiente

hormonal que se describen en la Tabla No 3. Específicamente se describió una disminución significativa en los niveles séricos de PRL basal, así como estimulada por Perfenacina después del PET, tanto en el grupo de pacientes con PET temprano, como en el de PET tardío, cosa que no sucedió en las mujeres control (mujeres de la misma edad, pero que no concibieron durante el periodo del estudio). Ahora bien, tanto los niveles de PRL basal como estimulada por perfenacina fueron mayores en el grupo de mujeres con PET tardío, que en las mujeres con PET temprano.

Por ende, las concentraciones basales disminuidas de PRL, así como la capacidad secretora inferior de la hipófisis después de un PET, cumple con el patrón esperado para un factor protector contra el CaM (13,15,20,21,59,60). Por otra parte, la prolactina resulta ser la candidata idónea, dado su efecto estimulante para el CaM en roedores (1-3).

Esta diferencia de respuesta en los niveles de PRL basal y estimulado, entre el grupo de mujeres con PET temprano y aquellas con PET tardío, podría explicar porqué las mujeres con un PET antes de los 20 años, presentan un tercio de la incidencia de CaM que la población general, constituyéndose pues, en un factor protector mientras que un PET después de los 30 años carece de valor protector.

Existen otros estudios (14,20,59,60-63) que reportan que las mujeres nulíparas presentan concentraciones mayores de PRL que las paridoras, como se puede apreciar en la Tabla No 4 (18), Tabla No 5 (19) y Tabla No 6 (21).

**TABLA No 3**  
**CAMBIOS HORMONALES DESPUES DE TRANSCURRIDOS 112 MESES**  
**A PARTIR DEL ULTIMO EMBARAZO**

<i>Hormona</i>	<i>Tipo de cambio</i>	<i>Referencia</i>
<i>Estrona sérica</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>13</i>
<i>17-B estradiol (E2)</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>13</i>
<i>Estríol (E3)</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>13</i>
<i>Sulfatos de E1, E2 y E3</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>13</i>
<i>Estrógenos urinarios</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>13</i>
<i>Glucosiduronatos de estrógenos urinarios</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>13</i>
<i>Testosterona sérica (T)</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>13</i>
<i>Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S)</i>	<i>Disminuye</i>	<i>13</i>
<i>Dehidroepiandrosterona (DHEA)</i>	<i>Disminuye</i>	<i>13</i>
<i>PRL basal y estimulada con Perfenacina</i>	<i>Disminuye</i>	<i>15</i>
<i>LH basal y estimulada con GnRH</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>15</i>
<i>FSH basal y estimulada con GnRH</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>15</i>

**TABLA No 4**  
**CONCENTRACIONES ESTIMADAS DE PRL Y SU RELACION**  
**CON PARIDAD Y ESTADO MENOPAUSICO**

Num de embarazos	<u>PREMENOPAUSICAS</u>			<u>POSTMENOPAUSICAS</u>		
	n	PRL ( $\mu$ G/L)	Intervalo de confianza	n	PRL ( $\mu$ G/L)	Intervalo de confianza
<i>Nulíparas</i>	46	9.2	(8.0, 10.7)	10	8.6	(6.0, 12.2)
1-2	62	7.9	(6.8, 9.3)	18	5.4	(4.5, 6.6)
3	26	7.2	(6.1, 8.4)	17	5.5	(4.5, 6.8)
4	11	7.0	(5.0, 9.8)	24	5.9	(4.8, 7.2)

(18) Modificado de: Baghurst PA, Carman JA, Syrette JA, Baghurst KI, Crocker JM. Diet, prolactin and breast cancer. Am J Clin Nutr 1992; 56: 945.

## **TABLA No 5**

### **NIVELES SÉRICOS BASALES DE PRL PLASMÁTICA EN MUJERES CAUCÁSICAS**

<b>Descripción</b>	<b>Número</b>	<b>PRL (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>
<i>Mujeres sanas de 20 a 30 años</i>	<b>20</b>	<b>13.1 <math>\pm</math> 2.0</b>
<i>Mujeres sanas de 35 a 45 años</i>	<b>11</b>	<b>18.0 <math>\pm</math> 1.8</b>
<i>Mujeres con embarazo logrado después de los 35 años y &lt;45 años</i>	<b>12</b>	<b>155.0 <math>\pm</math> 13.0 (a)</b>
<i>Mujeres castradas antes de los 35 años y menores de 45 años al momento del estudio</i>	<b>23</b>	<b>35.8 <math>\pm</math> 4.4 (a)</b>
<i>Mujeres perimenopáusicas de 35 a 45 años</i>	<b>28</b>	<b>10.5 <math>\pm</math> 1.7 (b)</b>

**(a)  $p < 0.01$  Significativamente mayor al compararse con mujeres entre 35 y 45 años.**

**(b)  $p < 0.01$  Significativamente menor al compararse con mujeres entre 35 y 45 años.**

**(19) Hill P, et al. PRL levels in populations at risk for breast Cancer. Cancer Res 1976; 36: 4104.**

**TABLA No 6**  
**MEDIAS GEOMETRICAS DE LOS NIVELES DE PRL DE LAS MONJAS**  
**Y SUS HERMANAS NULIGESTAS Y PARIDORAS**

	<i>Monjas</i>	<i>Herманas Nulligestas</i>	<i>Herманas paridoras</i>	<i>Test de rango de Mannwitney (p)</i>
<i>Número</i>	70	18	62	-
<i>Edad al primer embarazo</i>	-	-	22.5	-
<i>Concentración de PRL a las 8:00 a.m. (ng/mL)</i>	23.5	19.7	16.8	0.0004
<i>Concentración de PRL dos horas después (ng/mL)</i>	15.4	15.4	12.4	0.0006

*(21) Modificado de: Yu MC, Gerkins VR, Henderson BE, Brown JB, Pike MC. Elevated levels of prolactin in nulliparous women. Br J Cancer 1981; 43: 828.*

Otros autores han considerado que el efecto protector para el CaM de un PET no se debe a una disminución en los niveles de PRL, sino a una disminución en las concentraciones de estradiol (64-66) o bien, a alteraciones a nivel del sistema de opioides endógenos (67,68).

El riesgo de CaM en mujeres que han tenido su PET después de los 30 años es 2 veces mayor que entre aquellas que han tenido su PET antes de los 20 años (11). Aunque un PET temprano disminuye el riesgo de CaM, hay quienes consideran que este efecto protector sólo se aprecia cuando estas mujeres sobrepasan los 45 años de edad, puesto que antes y especialmente en pacientes jóvenes, las mujeres paridoras presentan un mayor riesgo de CaM que las nulíparas (69). El efecto protector de un PET temprano puede resultar de la diferenciación inducida por éste en las "células madre" (11,17), mientras que un aborto (Ab) del primer trimestre, previo a un PET, parece que causa un aumento en el riesgo de CaM [Riesgo relativo (RR) 2.4]. Este riesgo se reduce (RR 1.8) si el Ab va seguido rápidamente de un PET (70). Esto probablemente es debido a que el ambiente hormonal producido por un PET temprano puede ocasionar crecimiento y diferenciación de las "células madres" (17), proceso que resultaría interrumpido por un Ab, al no llegarse a la diferenciación celular, pero habiendo permitido la etapa de proliferación; en tanto que un PET tardío puede ya no ser capaz de diferenciar efectivamente a las "células madres" ya bioquímicamente transformadas (17) al haber estado expuestas

por más años a diversos factores capaces de alterar profundamente su cinética.

Finalmente, estudios noruegos (71) y brasileños (72) parecen demostrar que tanto la paridad, como la edad a la cual se tuvo el último embarazo a término, influyen en el riesgo de CaM.

#### IV. PROLACTINA Y EDAD

Resulta evidente que el hecho de envejecer se encuentra relacionado con cambios a nivel hormonal, tanto a nivel ovárico como a nivel central (Tabla No 7). Así pues, se ha reportado que las concentraciones basales de PRL correlacionan negativamente con la edad (73,74), iniciando una disminución paulatina, que llega a 40% de los valores basales, aproximadamente 10 años después de la menopausia, produciéndose un ligero incremento después de los sesenta y cuatro años (73,75). Otros autores no han reportado diferencias en los niveles de PRL con la edad (76).

La prueba de estimulación con MCP tiene la particularidad de explorar la capacidad hipofisiaria para secretar PRL, dado que actúa como un antagonista dopaminérgico a nivel de los receptores D<sup>2</sup>. La respuesta de la PRL a la MCP no depende de

**TABLA No 7**  
**CAMBIOS HORMONALES PRODUCIDOS POR EL ENVEJECIMIENTO**  
**ANTES DE LA PERIMENOPAUSIA**

<b>HormonaS</b>	<b>Variación</b>	<b>Referencia</b>
<b>FSH</b>	<b>Aumenta</b>	<b>12</b>
<b>FSH estimulada con GnRH</b>	<b>Aumenta</b>	<b>12</b>
<b>LH</b>	<b>No varía</b>	<b>12</b>
<b>LH estimulada con GnRH</b>	<b>No varía</b>	<b>12</b>
<b>17-B estradiol sérico</b>	<b>Aumenta</b>	<b>13, 16, 64</b>
<b>17-B estradiol urinario</b>	<b>Aumenta</b>	<b>12</b>
<b>17 Glucoronato de 17-B E2</b>	<b>Aumenta</b>	<b>12</b>
<b>Sulfato de estrona</b>	<b>Disminuye</b>	<b>12</b>
<b>Dehidroepiandrosterona</b>	<b>Disminuye</b>	<b>12</b>
<b>Sulfato de dehidroepiandrosterona</b>	<b>Disminuye</b>	<b>12</b>
<b>PRL basal</b>	<b>Disminuye</b>	<b>12, 75</b>
<b>PRL basal</b>	<b>Aumenta</b>	<b>16, 21</b>
<b>PRL estimulada con Perfenacina</b>	<b>Disminuye</b>	<b>12</b>
<b>PRL estimulada con MCP</b>	<b>Aumenta</b>	<b>16</b>
<b>Testosterona</b>	<b>No varía</b>	<b>12</b>

la secreción pulsátil de la misma, pero puede diferir de acuerdo con los niveles circulantes de dopamina a nivel porta-hipofisiario, así como a la sensibilidad del lactótrofo a la dopamina (14,28,29,49,55), y a la acción trófica de los E en la hipófisis (36). La respuesta de la PRL a la MCP, así como las concentraciones de estrógenos (por lo menos en pacientes nulíparas) aumenta linealmente con la edad (16). Este incremento presenta una pendiente marcada hasta los 25 años, para luego continuar con un incremento menor pero constante (16). Esto podría deberse a alteraciones, sufridas por la edad a nivel del sistema dopaminérgico tubero-infundibular, lo cual también a sido demostrado como efecto de la edad en hombres (77-79).

## V. PROLACTINA Y NUTRIENTES

Las bajas tasas de CaM en el Japón, desaparecen luego de dos generaciones en emigrantes japoneses a los Estados Unidos. Se ha postulado como una explicación que la integración entre la dieta, los niveles de E y las concentraciones de PRL, proveerían un ambiente adecuado para la tumorigénesis mamaria (80). La evidencia epidemiológica para la asociación entre el riesgo de CaM y la dieta (rica en grasas, principalmente),

ha sido apoyada por varios autores (17,18,24,80,81), mientras que para otros dicha asociación es muy débil (82).

Braghurst y cols. (18) han reportado una asociación positiva entre las concentraciones de PRL y ciertos macronutrientes (grasas totales, ácidos grasos saturados y ácido láctico); mientras que la vitamina "C" y el ácido nicotínico se correlacionan con una disminución en los niveles de PRL. Por otra parte, se ha reportado (17,24) que en ratas, la dieta rica en grasas aumenta los niveles de PRL e induce el desarrollo de tumores mamarios, causados por dimetil-benzantraceno y por ende, se postula que la PRL puede ser un factor mediador en el desarrollo de este tipo de tumor. Las concentraciones de RNAm del virus carcinogénico mamario del ratón tienden a ser paralelos a los niveles séricos de PRL. En ratones C3H/Ou, una baja ingesta calórica produce ausencia de CaM, efecto que ha sido atribuido a la capacidad de ésta para modular las concentraciones séricas e hipofisiarias de PRL, disminuir el número de células mamotrópicas hipofisiarias, además de disminuir la tasa de proliferación del epitelio mamario, disminuir la transcripción del virus del tumor mamario del ratón y prevenir la activación de proto-oncogenes. Sin embargo, aún con una dieta baja en calorías la presencia de hiperprolactinemia tiene la capacidad de revertir estas acciones. Por ende, se considera a la PRL como un posible o potencial mediador entre la dieta y el riesgo de CaM (18).

## VI. PROLACTINA Y CANCER MAMARIO

### 1. GENERALIDADES

En los Estados Unidos, entre los años de 1973 a 1989, la incidencia de CaM se elevó en un 28% (103), con un incremento anual del 4% entre 1982 y 1986 (11). La causa del CaM, en un 4% de las pacientes es genética; la herencia de un gene dominante, con un 90% de penetrancia unido al locus 17q21 (11). Mientras que en el 96% restante, la etiología resulta desconocida o bien, multifactorial, razón por la cual sólo se conocen factores de riesgo asociados a esta patología (Tabla No 8). De cualquier manera, el incremento en el número de casos de CaM de 1960 a 1985 a sido en tumores con receptores de E, sugiriendo que podría existir una influencia hormonal (11). Entre las hormonas involucradas se encuentran la PRL, E y P.

El cáncer de mama siempre va precedido de una etapa de proliferación del epitelio mamario normal, para lo cual, las hormonas esteroideas sexuales y la PRL actúan como estímulo fisiológico (23).

La menarca temprana, la nuliparidad, la menopausia tardía, las fases lúteas en ciclos regulares, son periodos durante los cuales el epitelio no diferenciado de la mama tiende a proliferar

## TABLA No 8

### FACTORES DE RIESGO PROBABLES Y YA ESTABLECIDOS PARA EL CANCER DE MAMA

Factor de riesgo	Grupo con el que se comparó	Grupo de riesgo	Riesgo relativo	Estudio o referencia
Historia familiar de cáncer de mama	Personas sin familiares en primer grado de consanguinidad afectadas	Madre afectada antes de los 60 años	2.0	Estudio de Salud en enfermeras (Codditz G)
		Madre afectada después de los 60 años	1.4	
		Dos familiares en 1er grado de consanguinidad afectados	4.6	
Edad de la menarca	16 años	11-14 años	1.3	84
Edad al nacimiento del primer niño	Antes de los 20 años	15 años	1.1	85
		20 a 24 años	1.3	
		25 a 29 años	1.6	
Edad de la menopausia	45 a 54 años	30 años o más	1.8	86
		Nulligestas	1.9	
		Después de 35 años	1.5	
		Antes de 45 años	0.7	
		Ooforectomía antes de 35 años	0.4	

## TABLA No 8 (Continuación)

### FACTORES DE RIESGO PROBABLES Y YA ESTABLECIDOS PARA EL CANCER DE MAMA

Factor de riesgo	Grupo con el que se comparó	Grupo de riesgo	Riesgo relativo	Estudio o referencia
Enfermedad benigna de la mama	Pacientes sin antecedente de biopsia o aspirado	Cualquier enfermedad benigna	1.5	87
		Solamente proliferación	2.0	88
		Hiperplasia atípica	4.0	88
Radiación	Sin exposición especial	Bombe atómica (100 rads)	3.0	88
		Fluoroscopia repetida	1.5	90
Estatura	Percentile 10	Percentile 90: 20-49 años	1.3	91
		Percentile 90: mayor de 50 años	1.4	91
Obesidad	Percentile 10	Percentile 90: 30-49 años	0.8	91
		Percentile 90: Mayor de 50 años	1.2	91
Uso de contraceptivos orales	No uso	Uso actual	1.5	92
		Uso anterior	1.0	92
Terapia de reemplazo hormonal postmenopáusica	No uso	Uso continuo a cualquier edad	1.4	93
		Uso continuo en menores de 55 años	1.2	93
	45 a 54 años	Uso continuo de 50 a 54 años	1.5	93
		Uso continuo mayor de 60 años	2.1	93
		Uso anterior	1.0	93
Uso de alcohol	No bebedor	Una copa al día	1.4	94
		Dos copes al día	1.7	94
		Tres copes al día	2.0	94

Tomado de: Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willet W. Breast cancer (firsts of three parts).  
N Engl J Med 1992; 327: 321.

y esta proliferación celular, puede permitir la recombinación mitótica, la fijación de mutaciones, la activación de oncogenes, la inactivación de genes supresores y la amplificación de pro-virus. Así pues, una proliferación acelerada del epitelio de la mama conlleva un aumento en el riesgo de CaM, puesto que se incrementaría la acumulación de lesiones genéticas, incluyendo la amplificación de oncogenes, la inactivación de genes supresores, con lo cual se favorece la expresión más clara de un fenotipo neoplásico (24). En ratas, la exposición a un embarazo, así como a la lactancia, permiten la diferenciación de las estructuras ductales a lobulo-alveolares; una vez concluida esta etapa, se produce la involución de la mama, acompañada de un parénquima menos proliferativo, el cual es resistente a los cambios químicos de los carcinógenos. Este nuevo tipo de parénquima mamario resulta en una disminución tanto en las figuras mitóticas, como en la formación de DNA-carcinógeno, así como en un aumento en los mecanismos de reparación del DNA mediado por enzimas (24).

Dado que los oncogenes con potencial carcinogénico, así como los agentes químicos, requieren de la proliferación celular para su manifestación, la disminución de ésta en el epitelio diferenciado de la mama en involución puede explicar en parte, la protección en humanos inducida por PET.

En la mama humana, las malignidades probablemente aparecen principalmente, a nivel de las células basales del epitelio ductal, en el cual las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-

ovario indudablemente tiene un papel etiológico. No es que estas hormonas sean mutagénicas, carcinógenas o puedan causar un daño a nivel de DNA, sino, más bien, tienen la capacidad de aumentar o disminuir la tasa de proliferación, atrofia o diferenciación de las "células madres" o de las intermedias. La proliferación de las células epiteliales de la mama se inicia durante los años peripuberales, es decir entre los 12 y los 18 años. Este aumento en la susceptibilidad de las células no diferenciadas puede explicar el aumento de riesgo de CaM en mujeres con una menarca temprana y el subsecuente incremento a medida que este grupo de pacientes alcanza una mayor edad. El cese de la función ovárica está relacionado con una involución de la mama y una disminución en el número de células basales e intermedias, lo cual puede explicar la disminución en la pendiente de la curva de incidencia-edad, luego de la menopausia, sea ésta natural o quirúrgica. El embarazo está acompañado inicialmente de una proliferación del epitelio de la mama, para luego acompañarse de una marcada diferenciación. Existe evidencia de que el riesgo de CaM, consecuente a una exposición a radiación está inicialmente incrementado e inmediatamente reducido por un PET. Si el primer embarazo se interrumpe durante el primer trimestre, el riesgo de CaM se incrementa debido a una proliferación inicial de las células, la cual no es seguida por una diferenciación. Así pues, lo más temprano en la vida de una mujer que se produzca un PET, menor es el tiempo que un amplio grupo de células no diferenciadas se encuentran en riesgo de sufrir CaM (22).

## 2. ESTROGENOS Y CANCER DE MAMA

Existe evidencia sustancial de un papel importante de los E en la etiología del CaM. En mujeres premenopáusicas, la mayor fuente de E endógenos es el ovario y como la menopausia marca un descenso en las cantidades de E circulantes, ésta es, en parte, la explicación para una disminución en el riesgo de CaM asociado con una menopausia temprana. En mujeres post-menopáusicas, la fuente principal de estrógenos es la conversión periférica de androstendiona en el tejido graso; lo cual daría una explicación de la asociación entre obesidad e incremento del riesgo de CaM en mujeres post-menopáusicas. En la mujer, 40 a 50% del estradiol plasmático se encuentra unido a la globulina fijadora de hormonas sexuales, mientras que menos del 2 al 4% lo está a la albúmina; el resto se encuentra libre, siendo sus concentraciones sanguíneas mayores en mujeres con CaM. El estradiol se encuentra disponible para sus receptores en los tejidos blanco y de ahí el efecto del incremento en el peso corporal y la edad, en el riesgo de CaM. Esto no sólo se asocia con niveles sanguíneos de E elevados en mujeres postmenopáusicas, sino también en los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales. Todo lo anterior fue la conclusión de un estudio (20) que incluyó 40 mujeres con CaM e igual número de controles pareados por edad, talla,

paridad, nivel socioeconómico y lugar de habitación (Tabla No 9).

Por otra parte, tanto Colditz y cols. (104), como Henrich y cols. (105) no han encontrado que la terapia hormonal de reemplazo estrogénico, durante la menopausia, se asocie con un incremento en el riesgo de CaM. Ahora bien, aquellas mujeres con uso reciente de estrógenos pueden tener un incremento en el riesgo de CaM, probablemente por los programas de detección temprana a los cuales son sometidas durante el periodo de evaluación inicial que pudieran descubrir un CaM pre-existente y asintomático, que de otra manera hubiera pasado desapercibido hasta un estadio más avanzado de la evolución de la enfermedad (105).

### 3. PROLACTINA Y CANCER DE MAMA

La evidencia de una asociación entre la PRL y CaM se remonta a 1969, cuando Pearson y cols., así como otros investigadores encontraron que el crecimiento y desarrollo de las neoplasias mamarias del ratón, inducidas por dimetil-benzantraceno, se encontraban controladas en parte, por la PRL (17,24,25). En este modelo experimental, se ha demostrado que la hipofisectomía,

## TABLA No 9

**MEDIAS GEOMETRICAS (95% DE LIMITE DE CONFIANZA) DE LOS NIVELES HORMONALES Y ESTROGENOS URINARIOS DE 40 MUJERES POSTMENOPAUSICAS Y 40 CONTROLES**

Factor hormonal	Casos con cáncer de mama	Controles
<b>SERICOS</b>		
Estrona (pmol/dL)	8.88 (7.77, 10.13)	8.03 (6.18, 9.51)
Estradiol (pmol/dL)	2.57 (2.32, 2.83)	2.24 (2.03, 2.47)
Porcentaje libre (5)	1.18 (1.11, 1.24)	1.19 (1.11, 1.27)
Cantidad libre (pmol/L)	2.97 (2.61, 3.61)	2.61 (2.31, 2.94)
Hormona fijadora de esteroides sexuales (nmol/l)	42.5 (57.3, 48.5)	40.3 (34.9, 46.5)
Prolactina (µg/L)	9.65 (8.15, 11.44)	10.73 (8.85, 13.0)
Sulfato de Dehidroepiandrosterona (nmol/dL)	116.5 (87.6, 154.6)	125.7 (95.8, 165.4)
<b>URINARIOS (nmol/12 horas)</b>		
Estrona	59.2 (51.4, 68.4)	48.1 (37.0, 62.5)
Estradiol	43.7 (37.4, 50.7)	31.2 (24.6, 40.4)
Estriol	111 (92.6, 113.1)	77.3 (58.9, 101.2)
E1 + E2 * E3	218.6 (189.9, 252.0)	159.7 (124.6, 204.8)

**(20) Tomado de: Bernstein L, Ross RK, Pike MC, Brown JB, Henderson BE. Hormone level in older women: a study of postmenopausal breast cancer patients and healthy population controls. Br J Cancer 1990; 61: 298-302.**

como las drogas derivadas del Ergot previenen, o bien, inhiben el crecimiento de estos tipos de tumores, mientras que una elevación en los niveles de PRL estimula el crecimiento de los mismos (25).

A partir de estos estudios, han aparecido en la literatura mundial un sinnúmero de trabajos que no encuentran una asociación entre los niveles de PRL y el riesgo de CaM. (Tabla No 10), otros que la fundamentan (Tabla No 11) e inclusive algunos, en que si bien encuentran niveles de PRL más elevados en el grupo de pacientes con CaM, estos no llegan a ser significativos (106). Los requerimientos hormonales para el crecimiento "in vitro" de cultivos de tejido provenientes de CaM, han demostrado que el 32% de los mismos requieren de PRL para mantener la viabilidad de las células tumorales. Posteriormente, se reportó el crecimiento de líneas celulares con el uso de concentraciones fisiológicas de PRL (6 ng/mL); lo cual sugiere que conforme los niveles de PRL se aproximen a cero, se puede obtener regresión casi completa de los tumores (17). Manni (107) ha reportado un efecto estimulante de la PRL (dependiente de la dosis) sobre las células mamarias, el cual es comparable al de los E "in vitro". Por otro lado Simon y cols. (9) han demostrado la unión de la PRL a las células del CaM de la línea EFM-19; la cual se aumenta en presencia de E, lo que sugiere un papel biológico para esta hormona en el crecimiento de CaM humano. Finalmente, Shiu y cols. (8) han demostrado que la prolactina es capaz de inducir la síntesis de proteínas en las

## TABLA No 10

### ESTUDIOS QUE NO DEMUESTRAN AUMENTOS SIGNIFICATIVOS DE LAS CONCENTRACIONES DE PROLACTINA ENTRE PACIENTES CON CANCER DE MAMA (CaM) Y CONTROLES

Autor	Año	Referencia	Población	Hallazgos
Frank y Cois.	1974	95	113 pacientes con masa en mamas	No diferencias en los niveles de PRL entre aquellas diagnosticadas como benignas o malignas.
Wilson y Cois	1974	96	49 con CaM 39 controles	Se documenta remisión de la enfermedad, pese a altos niveles de PRL.
Mc Fadyen y Cois.	1978	23		No diferencias significativas, cuando se comparan por edad, paridad y estado menstrual.
Bernstein y Cois.	1980	20	40 postmenopáusicas con CaM y 40 controles	Además, se encontró aumento en los niveles de estradiol sérico y urinario.
Wang y Cois.	1992	97	2596 premenopáusicas de las cuales 71 desarrollaron CaM	Estudio prospectivo, de cohorte, con pacientes captadas entre 1968-1976 y evaluadas por CaM en 1990. No diferencias en niveles de PRL.
Wang y Cois.	1992	97	1180 postmenopáusicas de las cuales 48 desarrollaron CaM	Estudio prospectivo de cohorte, con pacientes captadas entre 1968-1976 y evaluadas por CaM en 1990. No diferencias en niveles de PRL.

## TABLA No 11

### ESTUDIOS QUE DEMUESTRAN AUMENTOS SIGNIFICATIVOS DE LAS CONCENTRACIONES DE PROLACTINA ENTRE PACIENTES CON CANCER DE MAMA (CaM) Y CONTROLES

Autor	Año	Referencia	Población	Hallazgos
Bird y Cols.	1981	98	98 con diagnóstico histológico de CaM y 34 controles	PRL: $18.3 \pm 1.1$ vs CaM: $17.2 \pm 1.9$ ( $p < 0.01$ )
Rose y Cols.	1981	74	110 con CaM y 98 controles	PRL correlaciona con estadificación de la neoplasia.
Mayer Cols.	1986	99	Premenopáusicas: 41 con CaM y 119 controles	Aumento concomitante de estradiol en pacientes con CaM.
Bhatavdekar y Cols.	1987	60	Premenopáusicas: 15 con CaM y 38 controles	Disminución concomitante de estradiol y testosterona.
Bhatavdekar y Cols.	1987	60	Postmenopáusicas: 20 con CaM y 60 controles	Aumento concomitante de estradiol y progesterona.
Olsson y Cols.	1990	100	Hombres: 15 con CaM, 15 controles	PRL con $p < 0.005$ Correlación con tamaño del tumor.
Ingram y Cols.	1990	59	Poblacional	Riesgo relativo de CaM por niveles elevados de PRL de 2.1 (1.0, 4.5).
Bhatavdekar y Cols.	1990	101	CaM: 64 premenopáusicas y 80 postmenopáusicas; 30 controles	La PRL correlaciona con la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.
Goetter y Cols.	1990	102	13 con CaM y 9 controles	PRL sólo es significativa en estudios III en pacientes de CaM.

líneas celulares del CaM T-47D. Estas son tres proteínas de 11,000 Kd, 14,000 Kd y 16,000 Kd respectivamente, a las cuales se les ha denominado proteínas inducidas por la PRL, ya que ésta actúa a nivel del gen que regula su síntesis, lo cual representa la primer demostración de la influencia de la PRL en la regulación de la expresión genética de una célula blanco en humanos. Además, Vonderhaar y cols. (108) han demostrado "in vitro" un aumento de la actividad de crecimiento de las células de CaM tipo "MCF-7" dependiente de la prolactina.

Una alta proporción de CaM puede ser dependiente de PRL, existiendo receptores de dos tipos para esta hormona; un grupo de alta afinidad y baja capacidad y un segundo, de baja afinidad y alta capacidad (6). Previamente se ha demostrado la unión de la PRL a las líneas celulares de CaM, MCF-7, T47-D, EFM-19, así como, la interacción de la PRL con el receptor del 17- $\beta$ -estradiol en la línea celular de CaM, MCF-7 (9). En algunos estudios se ha demostrado la presencia de receptores para PRL en un 20 a 70% de los especímenes de biopsia de CaM (5,9). Además, se ha reportado una correlación altamente significativa, entre los niveles de receptores para PRL y los receptores de E (4,5). Esta observación adquiere relevancia al considerar el hecho de que los receptores de E no se encuentran normalmente presentes en el citoplasma de las células mamarias no lactantes, pero aparecen con el incremento en los niveles de PRL, indicando una función fisiológica facilitadora de PRL en el efecto de los E en el tejido mamario (7,56). Por otra parte, la inducción

de la incorporación de timidina por los E, puede ser aumentada por la PRL, en células de la línea CAMA-1 de CaM (9). Finalmente, mientras que algunos autores (56) consideran que sólo los receptores de hormonas sexuales poseen valor predictivo y terapéutico, Bonnetterre y cols. (4), han reportado que en pacientes con nódulos mamarios positivos, los niveles de receptores de PRL tienen un valor pronóstico, tanto a nivel de sobrevida, como de periodo libre de enfermedad.

Bhatavdekar (109) ha demostrado que los niveles séricos de PRL, en las pacientes con CaM, tienen una adecuada correlación con el estadio en el cual se encuentra la enfermedad, presentando una alta sensibilidad (85%) y un valor predictivo positivo del 100%, cuando se compara con la sustancia polisacárida tumoral, el Ca 15-3 y el antígeno carcinoembrionario.

Concentraciones elevadas de PRL parecen ser indicativas de metástasis o de enfermedad recurrente (101, 109). Dado que el 85% de la PRL circulante es PRL pequeña, la cual puede ser metabolizada enzimáticamente a nivel del CaM, resultando en un fragmento 16K con potencial mutagénico, esto sugiere que las elevaciones sanguíneas de PRL tienen que ver con el proceso metabólico del tumor metastásico (101). Así mismo, parece ser que los niveles séricos de PRL tienen un adecuado valor predictivo de la sobrevida de la pacientes con CaM a corto plazo (110,111). En un estudio (110), aquellas pacientes con niveles de PRL iguales o menores a 20 ng/mL, presentaron una sobrevida del 60% a los 24 meses, mientras que de aquellas con niveles

superiores a los 20 ng/mL, ninguna sobrevivió más de dos años; lo anterior, es probablemente debido a que a que las pacientes con altos niveles de PRL, presentan una menor respuesta a la hormonoterapia y/o quimioterapia (101).

Por otra parte, también se ha reportado que las concentraciones sanguíneas de PRL correlacionan con el tamaño del tumor (101), o con carcinoma invasivo o pobremente diferenciado (74,112); así mismo, se ha reportado que los niveles de PRL son mayores en mujeres pre-menopáusicas con CaM que en las post-menopáusicas (111,112), e igualmente en las nulíparas con CaM que en las paridoras (112). Esto también ha sido descrito en mujeres nulíparas sin CaM, o en aquellas mujeres con PET después de los 35 años, por lo cual no es raro encontrar un riesgo del doble de lo normal, para el desarrollo de CaM en este grupo de pacientes (19).

En ratas, en quienes se indujo CaM utilizando 7,12-dimetilbenzantraceno, una disminución en la ingesta energética logró bajar a la mitad tanto el número como el diámetro de los tumores (114). Cuando además fueron tratados con un inhibidor de la aromatasa (disminuye PRL y E, aumenta LH) se logró una disminución del tamaño del tumor (115). Esto probablemente se debió a una disminución en los niveles de PRL, así como una disminución en la cinética epitelial, con supresión de la transcripción del virus del tumor mamario del ratón, minimizándose el riesgo de actividad proto-oncogénica (113). La PRL, en asociación con esteroides puede regular la expresión

genética y la activación de proto-oncogenes, especialmente el extremo 5' del brazo terminal, en su región final repetitiva, MMTV-LTR del virus promotor del CaM del ratón, usando cultivo de líneas celulares T-47D del carcinoma ductal humano (1-3).

Los estudios que asocian (Tabla No 11) o no (tabla No 10), a la PRL con el CaM, o al incremento de sus concentraciones sanguíneas como factor de riesgo heredado para el desarrollo de CaM (Tabla No 12), parecen irreconciliables. Sin embargo, hemos de recordar que Maddox y cols. (119), han reportado que por lo menos 42% de los niveles de PRL fueron mayores y significativos, cuando se utilizó para la medición de PRL un nuevo método de microbioensayo. De todo ello, surge la posibilidad de que estas diferencias se deban a las diversas formas circulantes de PRL bioactiva, que pueden o no ser detectadas por cada uno de los diversos métodos empleados para su medición. Buscando otras opciones, diversos autores, (23,56,57) han medido los niveles hormonales a nivel de líquido intraductal de la mama, pensando que es a este nivel donde sus concentraciones pueden ser relevantes para el desarrollo de CaM, encontrando concentraciones entre ocho y diez veces más que en plasma para la PRL y entre treinta y setenta y cinco veces mayores que en plasma para el estradiol, lo cual pudiera ser importante también para la enfermedad benigna de la mama. En ésta última, se ha reportado una correlación entre la enfermedad benigna de la mama, la edad y los niveles de PRL (23), así como alteraciones en el patrón circadiano de secreción

## TABLA No 12

### FACTORES DE RIESGO PARA CANCER DE MAMA (CaM): PROLACTINA Y HERENCIA

<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>Referencia</i>	<i>Asociación entre PRL y herencia</i>	<i>Descripción</i>
<i>Henderson y Cols.</i>	<i>1975</i>	<i>117</i>	<i>Sí</i>	<i>Pacientes y sus hermanas con menarca temprana, PET tardío, mayores concentraciones de estrona, estradiol y PRL, que los controles.</i>
<i>Kue y Cols.</i>	<i>1977</i>	<i>118</i>	<i>No</i>	<i>Las hijas de madres con CaM, no presentaban aumento de las concentraciones de PRL.</i>
<i>Kwa y Cols.</i>	<i>1977</i>	<i>118</i>	<i>Sí</i>	<i>Sólo se encontró aumento de la PRL (aunque dentro de los límites normales) en las hijas de mujeres CaM, durante la fase lútea del ciclo menstrual.</i>
<i>Lozin y Cols.</i>	<i>1981</i>	<i>116</i>	<i>Sí</i>	<i>Evaluación de la secreción de PRL/24 horas, en hijas de pacientes con CaM, encontrándose cifras de PRL significativamente mayores (aunque dentro de los límites normales) en ellas.</i>
<i>Baghurst y Cols.</i>	<i>1982</i>	<i>18</i>	<i>No</i>	<i>No se encontró diferencia en los niveles de PRL en mujeres con o sin historia familiar de CaM.</i>

de PRL durante el ciclo menstrual y una respuesta exagerada de la PRL a la TRH, mientras que los niveles de PRL tomados al azar, permanecen dentro de límites normales (56). Una respuesta exagerada de la PRL a la TRH también ha sido reportada en pacientes con CaM, volviendo a la normalidad después de la quimioterapia (120).

Independientemente de la dramática disminución de los niveles de PRL por la Bromoergocriptina (BEC), ésta no ha producido una regresión importante en los tumores de mama en humanos (74,121), en comparación con los efectos benéficos sobre la supresión de la PRL y el número y tamaño de los tumores en animales de experimentación (17,23). Ahora bien, el Tamoxifeno (TXF), un antiestrógeno con excelente eficacia en el tratamiento de los tumores de mama (121), se ha reportado que también podría tener una acción a nivel de bloqueo en la unión de la PRL a su receptor (122), o bien, a nivel dopaminérgico, modificando los lactotrofos para disminuir la producción de PRL (34). Sin embargo, Boneterre (4) en un estudio con el uso de TMF y BEC o TMF y placebo, no encontró diferencia en la respuesta clínica así como en la supervivencia de los pacientes. Resulta interesante que Olsson y cols. (100) han reportado niveles incrementados en las concentraciones de PRL en hombres con CaM, las cuales correlacionan con el tamaño del tumor.

Si la PRL fuera un agente causal importante tanto en el desarrollo, como en el crecimiento del CaM, éste debería de tener una mayor frecuencia en pacientes con hiperprolactinemia,

lo cual no ha sido reportado hasta la fecha (123). Tampoco se ha reportado una mayor frecuencia de hiperplasia de los lactotrofos en hipófisis en pacientes con CaM (124). Además la secreción del tallo infundibulo-hipofisiario, una terapia co-adyuvante para el CaM, frecuentemente exitosa, produce un incremento marcado en los niveles de PRL(56).

Por otra parte, el dietilestilbestrol actúa favoreciendo el crecimiento de CaM inducido por radiación, al unirse con el receptor de E, así como al estimular la secreción de PRL por la hipófisis (125). También se han reportado 13 casos de CaM (126) en pacientes tratados con drogas que promueven la liberación de PRL (neurolépticos).

La imposibilidad para demostrar niveles elevados de PRL en pacientes con CaM no niega la importancia de la misma en la patogénesis de esta enfermedad, pues la habilidad de la PRL para estimular el crecimiento de los tumores mamarios pueden depender menos de los niveles séricos de la misma y más del número de receptores ocupados a nivel del tejido blanco. La PRL en conjunto con los esteroides sexuales (127), cuyos receptores son modulados a través del ciclo menstrual (128), tienen la capacidad de actuar sobre el 1 al 3% (128) de las células del epitelio mamario que proliferan cada periodo menstrual y facilitar así la recombinación mitótica, la fijación de mutaciones, la activación de oncogenes, la inactivación de genes supresores y la amplificación de onco-virus en las células en proliferación del epitelio mamario.

#### 4. PROGESTAGENOS, PROGESTINAS Y CANCER DE MAMA

La principal función de la P en el tejido mamario es promover el desarrollo de los lóbulos y los alvéolos. Bajo su influencia las células alveolares proliferan y aumentan de tamaño, convirtiéndose en células secretoras. Tradicionalmente la P se ha visto como una hormona con capacidad para diferenciar las células; inhibiendo el efecto proliferativo de los E, pero actualmente parece que también ejerce efectos proliferativos (129); por lo cual se ha hipotetizado que la P produce proliferación del epitelio de la mama, dado que éste muestra su actividad máxima durante la fase lútea, cuando las concentraciones de P son máximas (130).

Las teorías que confieren a la P un papel en la génesis del CaM, sugieren que ésta puede actuar a través de (130):

- a) Aumento tanto en la síntesis de DNA, como en la actividad mitótica del epitelio mamario.
- b) En pacientes con insuficiencia de P en la fase lútea esto permitiría una acción estrogénica sobre el epitelio mamario sin oposición progestínica.
- c) La hipótesis de la ventana, la cual considera que durante el periodo inmediato a la menarca y los años peri-menopáusicos, los niveles bajos de P permiten una acción estrogénica, sin oposición progestínica.

Existe muy baja posibilidad biológica de que el acetato de medroxiprogesterona de depósito o el enantato de Noretindrona causen cáncer mamario en humanos. Aunque es difícil investigar la relación entre el uso de anticonceptivos hormonales y el CaM, muchos estudios, con gran número de pacientes involucradas en ellos y con un grupo control igualmente representativo han sugerido que los progestágenos contenidos en los contraceptivos orales no aumentan el riesgo de CaM. La utilización de medroxiprogesterona oral en mujeres menopáusicas se ha relacionado con un menor riesgo de desarrollar CaM. Además, ésta, en dosis orales elevadas e inyectables se ha empleado durante muchos años y con buen éxito como co-adyuvante de la terapia citotóxica en mujeres con CaM metastásico (131).

Al momento no existe evidencia consistente que apoye una asociación entre P y CaM. Se requieren estudios a largo plazo, adecuadamente planeados, para descartar o confirmar esta asociación en dos grupos específicos de alto riesgo (130):

- a) Mujeres con exposición a P contenidos en anticonceptivos orales, por tiempos prolongados, antes de los 25 años o previos a un PET.
- b) Exposición a P en el periodo post-menopáusic.

## HIPOTESIS

---

Las mujeres que presentan un primer embarazo a término (PET) tempranamente (antes de los veinte años), tienen niveles de prolactina (PRL) basal y estimulada con Metoclopramida (MCP) oral menores que aquellas con un primer embarazo a término (PET) tardío (después de los 30 años) y éstas, valores iguales o inferiores que el grupo de pacientes nulíparas.

## OBJETIVOS

---

Dado que hasta el momento no hay reportes que muestren si existen o no diferencias entre los niveles de PRL sérica estimulada con Metoclopramida (MCP) oral, entre mujeres nulíparas y paridoras, así como las posibles diferencias existentes entre éstas últimas, de acuerdo a la edad de presentación del primer evento obstétrico a término, se decidió realizar el presente estudio con los siguientes objetivos:

1. Determinar los niveles séricos de PRL basal y estimulada con MCP oral, en mujeres nulíparas.
2. Determinar los niveles séricos de PRL basal y estimulada con MCP oral, en mujeres con un primer embarazo a término (PET) antes de los 20 años de edad cronológica.
3. Determinar los niveles séricos de PRL basal y estimulada con MCP oral, en mujeres con PET después de los treinta años de edad cronológica.
4. Identificar las diferencias entre los niveles de PRL sérica basal e inducida con MCP oral de acuerdo a la edad de presentación del PET.
5. Identificar las diferencias entre los niveles de PRL sérica basal e inducida con MCP oral de acuerdo a la paridad (nulíparas vs PET temprano y/o PET tardío).

## I. SUJETOS EXPERIMENTALES

Todas las pacientes en el estudio cumplirán con los siguientes criterios de inclusión:

1. Historia de menstruaciones regulares, por lo menos seis meses antes de ingresar al protocolo de investigación (ciclos de 28-30 días por 3 a 6 días).
2. Ausencia de historia familiar de cáncer de la mama.
3. No haber ingerido ningún medicamento de los incluidos en la Tabla 1 de forma regular, de manera que pueda inducir una elevación en los niveles circulantes de PRL, incluyendo anticonceptivos orales, durante los seis meses previos al estudio.
4. Perfil tiroideo normal.
5. Sin antecedentes personales de hiperprolactinemia y/o galactorrea.
6. Sin lactancia en los últimos seis meses.
7. Autorización de consentimiento informado por escrito y firmado para su participación en el estudio.

De cada una de las pacientes se obtendrán los siguientes datos:

1. Edad cronológica expresada en forma decimal.
2. Peso en kilogramos (Kg).
3. Talla en metros (m).

4. Índice de masa corporal (IMC).
5. Historia obstétrica:
  - a) Número de gestas.
  - b) Número de partos.
  - c) Número de abortos.
  - d) Número de cesáreas.
6. Tiempo transcurrido entre el primer embarazo a término y la realización de la prueba.
7. Tiempo transcurrido entre el último evento obstétrico y la realización de la prueba.

Las pacientes se clasificaron en los siguientes grupos, de acuerdo al criterio de inclusión específico para cada uno, a saber:

**GRUPO 1:** 26 mujeres con un primer embarazo a término (PET) antes de los 20 años de edad.

**GRUPO 2:** 18 mujeres con un PET después de los 30 años de edad.

**GRUPO 3:** 51 mujeres nuligestas (sólo tres de ellas eran post-menopáusicas).

## II. TIPO DE ESTUDIO

Prospectivo, transversal y experimental.

## III. PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Cada una de las mujeres fue estudiada entre el día 18 al 22 del ciclo menstrual (considerándose como día uno, el primer

día de su último periodo menstrual). Posterior a un ayuno nocturno de 10 a 12 horas, se colocó un catéter venoso periférico en la región antecubital, entre las 8:00 y las 9:00 a.m., el cual se mantuvo permeable mediante el goteo lento de una solución salina al 0.9%.

Después de un reposo de 30 minutos, se obtuvieron muestras de sangre venosa a los -30, -15 y 0 minutos. Posteriormente, se administró una tableta de 10 mg de metoclopramida (MCP) por vía oral y se obtuvieron muestras de sangre venosa a los 60, 90 y 120 minutos (14,16). En cada tiempo de muestreo se desecharon los primeros 0.5 mL de sangre para evitar un error dilucional. Posteriormente, las muestras fueron centrifugadas y el suero fue congelado a -20°C para su análisis subsecuente.

Los niveles de prolactina (PRL ng/mL) fueron determinados en todas las muestras séricas en duplicado. Las mediciones fueron realizadas mediante estuches de radioinmunoanálisis, disponibles comercialmente: PRL: Amersham International, Amersham, United Kingdom. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron: 2.6% a 5.0% y 4.4 a 6.0%, respectivamente.

En cada uno de los sujetos experimentales se determinaron los siguientes parámetros:

1. Prolactina basal (promedio de los valores de PRL a los tiempos -30, -15 y 0 minutos).
2. Valores séricos de PRL estimulada con MCP a los tiempos 60, 90 y 120 minutos.
3. Valores del área bajo la curva (ABC) durante los 120 minutos en que se realizó la prueba. Dichas áreas fueron calculadas usando un método trapezoidal (132) de acuerdo a la siguiente fórmula:

- a) ABC I (0-60 minutos):  $[(PRL\ 0' + PRL\ 60')/2] \times 60$
- b) ABC II (60-90 minutos):  $[(PRL\ 60' + PRL\ 90')/2] \times 30$
- c) ABC III (90-120 minutos):  $[(PRL\ 90' + PRL\ 120')/2] \times 30$
- d) ABC TOTAL: ABC I + ABC II + ABC III

#### IV. ANALISIS ESTADISTICO

Las diferencias entre los grupos fueron analizadas mediante la prueba de "t" de Student de dos colas para muestras independientes.

Todos los datos numéricos se presentan con medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estandar).

El valor de P menor o igual a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

Los datos clínicos generales de las pacientes estudiadas aparecen en la tabla 13. El índice de masa corporal fue similar para los tres grupos. Por otra parte, tanto el tiempo transcurrido entre la realización de la prueba de estimulación con metoclopramida (MCP) oral y el primer embarazo a término (PET), así como el tiempo transcurrido entre el último evento obstétrico y el momento en que se llevó a cabo la prueba, fueron mayores en el grupo 1 que en el grupo 2.

Las concentraciones séricas de PRL del tiempo -30 minutos a los 120 minutos, así como los valores de las áreas bajo la curva (ABC), se presentan en la tabla 14. En ningún momento de la prueba hubo diferencias significativas entre los grupos 1 y 2 (gráfica 1). Sin embargo, se pudo observar que las concentraciones séricas de PRL fueron significativamente mayores ( $p < 0.05$  a  $p < 0.001$ ), prácticamente en cualquier momento de la prueba, entre el grupo 3 y el grupo 1 (gráfica 2), así como con el grupo 2 (gráfica 3). El mismo fenómeno se observó en relación al ABC.

En la tabla 15 se presentan las concentraciones séricas de PRL, en cada uno de los tiempos de muestreo, durante la prueba de MCP oral, expresados como percentila 10, 50 y 90 en los diferentes grupos estudiados. Finalmente, la tabla 16 muestra los valores del ABC de PRL sérica (ng min / L) para las percentilas 10, 50 y 90. Al cotejar los valores entre los grupos estudiados, se pudo observar que tanto en el grupo 1 ( $p < 0.001$ ) como el grupo 2 ( $p < 0.05$ ), presentaron valores significativamente menores que el grupo de las mujeres nuligestas (grupo 3). Por otra parte, el valor del ABC fue similar entre los grupos 1 y 2 (tabla 14 y 16).

**TABLA No 13**  
**DATOS GENERALES DE LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES**  
**INVOLUCRADAS EN EL ESTUDIO**

<i>Variable</i>	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>Grupo 3</i>
<i>Edad (años)</i>	26.39 ± 6.64 * (16.00-43.41)**	38.16 ± 3.29 (33.58-46.00)	27.13 ± 7.91 (13.83-48.25)
<i>Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)</i>	24.92 ± 4.31 (16.50-34.70)	24.81 ± 3.08 (18.90-32.90)	23.73 ± 3.22 (18.60-34.40)
<i>Gestas</i>	1.77 ± 1.31 (1-7)	1.44 ± 0.71 (1-3)	0
<i>Partos</i>	1.31 ± 1.29 (0-7)	0.72 ± 0.75 (0-2)	0
<i>Cesáreas</i>	0.19 ± 0.49 (0-2)	0.50 ± 0.51 (0-1)	0
<i>Abortos</i>	0.27 ± 0.60 (0-2)	0.22 ± 0.65 (0-2)	0
<i>Edad al momento del primer embarazo a término (años)</i>	17.82 ± 1.29 (14.75-19.75)	35.07 ± 3.06 (30.58-42.33)	-
<i>Tiempo entre el PET y la realización de la prueba (años)</i>	8.64 ± 6.23 (0.75-26.25)	3.02 ± 2.99 (0.67-10.0)	-
<i>Tiempo entre el último evento obstétrico y la realización de la prueba (años)</i>	6.45 ± 4.32 (0.75-15.50)	2.55 ± 2.26 (1.00-9.91)	-

\* *Media +/- Desviación estandar*

\*\* *Valor mínimo-valor máximo*

*PET = Primer embarazo a término*

**TABLA No 14**

**MEDIA Y DESVIACION ESTANDAR DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE PROLACTINA (ng/ml) Y AREAS BAJO LA CURVA, DURANTE LA PRUEBA DE ESTIMULACION ORAL CON MCP, EN LOS DIFERENTES TIEMPOS DE LA MISMA**

<b>Tiempo de la prueba de estimulación oral con MCP</b>	<b>Grupo 1 n=26</b>	<b>Grupo 2 n=18</b>	<b>Grupo 3 n=51</b>
<b>-30 minutos</b>	<b>7.87 ± 3.39 **</b>	<b>6.92 ± 3.43 **</b>	<b>10.75 ± 5.18</b>
<b>-15 minutos</b>	<b>7.11 ± 2.67 **</b>	<b>7.15 ± 4.07 *</b>	<b>9.74 ± 4.96</b>
<b>0 minutos</b>	<b>5.70 ± 0.74 ***</b>	<b>6.61 ± 2.76 *</b>	<b>8.70 ± 3.92</b>
<b>Promedio basal</b>	<b>6.89 ± 2.06 ***</b>	<b>6.89 ± 3.23 *</b>	<b>9.62 ± 4.26</b>
<b>60 minutos</b>	<b>76.58 ± 37.54 ***</b>	<b>77.78 ± 45.03 ***</b>	<b>126.28 ± 37.39</b>
<b>90 minutos</b>	<b>91.65 ± 35.86 **</b>	<b>98.92 ± 62.83</b>	<b>115.10 ± 31.41</b>
<b>120 minutos</b>	<b>85.04 ± 25.54 ***</b>	<b>85.08 ± 49.47 *</b>	<b>111.77 ± 34.55</b>
<b>Area bajo la curva (ng·mln·L-1)</b>	<b>7.67 ± 2.64 ***</b>	<b>8.00 ± 4.16 *</b>	<b>10.23 ± 2.82</b>

**\* Menor o igual a 0.05 comparado contra el grupo 3**

**\*\* Menor o igual a 0.005 comparado contra el grupo 3**

**\*\*\* Menor o igual a 0.001 comparado contra el grupo 3**

## TABLA No 15

CONCENTRACIONES SERICAS DE PROLACTINA (ng/mL) DURANTE LA PRUEBA DE ESTIMULACION COM MCP ORAL, EN LOS TRES GRUPOS DURANTE LOS DIFERENTES TIEMPOS DE LA MISMA

<i>Tiempo de la prueba de estimulación oral con MCP</i>	<i>Percentila</i>	<i>Grupo 1 n=26</i>	<i>Grupo 2 n=18</i>	<i>Grupo 3 n=51</i>
<i>Promedio basal</i>	<i>P 10</i>	<i>5.10</i>	<i>5.45</i>	<i>5.02</i>
	<i>P 50</i>	<i>6.00</i>	<i>5.65</i>	<i>9.20</i>
	<i>P 90</i>	<i>10.12</i>	<i>13.14</i>	<i>15.20</i>
<i>60 minutos</i>	<i>P 10</i>	<i>16.40</i>	<i>17.45</i>	<i>81.60</i>
	<i>P 50</i>	<i>75.00</i>	<i>89.75</i>	<i>125.00</i>
	<i>P 90</i>	<i>123.00</i>	<i>123.50</i>	<i>169.00</i>
<i>90 minutos</i>	<i>P 10</i>	<i>44.40</i>	<i>14.90</i>	<i>70.40</i>
	<i>P 50</i>	<i>90.00</i>	<i>100.00</i>	<i>105.00</i>
	<i>P 90</i>	<i>143.00</i>	<i>195.50</i>	<i>154.00</i>
<i>120 minutos</i>	<i>P 10</i>	<i>47.90</i>	<i>23.05</i>	<i>63.80</i>
	<i>P 50</i>	<i>90.00</i>	<i>73.75</i>	<i>105.00</i>
	<i>P 90</i>	<i>120.00</i>	<i>165.70</i>	<i>160.00</i>

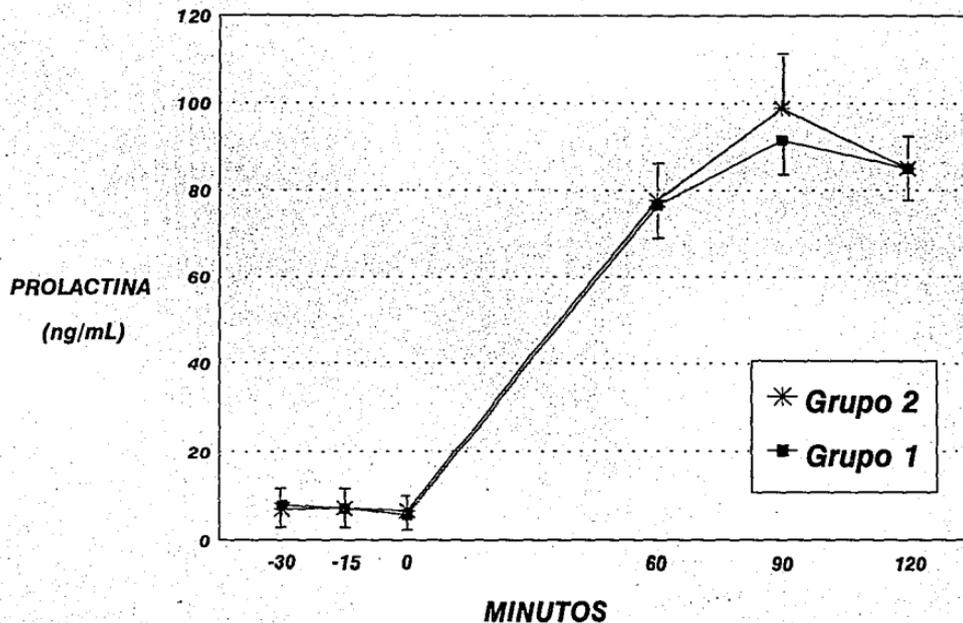
## **TABLA No 16**

**AREA BAJO LA CURVA (ng.min.L-1) DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE PROLACTINA, DURANTE LA PRUEBA CON MCP ORAL, EN LOS TRES GRUPOS DÚRANTE LOS DIFERENTES TIEMPOS DE LA MISMA**

<b>Tiempo de la prueba de estimulación oral con MCP</b>	<b>Percentila</b>	<b>Grupo 1 n=26</b>	<b>Grupo 2 n=18</b>	<b>Grupo 3 n=51</b>
	<b>P 10</b>	<b>3.79</b>	<b>2.23</b>	<b>6.75</b>
<b>Area bajo la curva</b>	<b>P 50</b>	<b>7.87</b>	<b>7.68</b>	<b>9.67</b>
	<b>P 90</b>	<b>10.67</b>	<b>12.84</b>	<b>14.04</b>

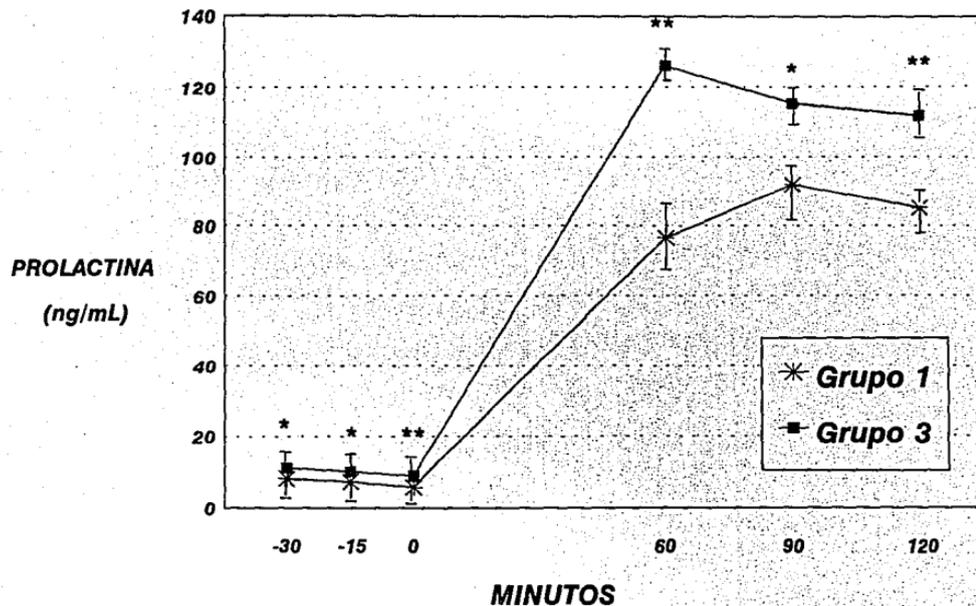
## GRAFICA No 1

COMPARACION DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE PROLACTINA, DURANTE LOS DIFERENTES TIEMPOS DE LA PRUEBA ORAL CON MCP, ENTRE EL GRUPO 1 Y 2  
(PROMEDIO  $\pm$  ERROR ESTANDARD)



## GRAFICA No 2

COMPARACION DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE PROLACTINA, DURANTE LOS DIFERENTES TIEMPOS DE LA PRUEBA ORAL CON MCP, ENTRE EL GRUPO 1 Y 3  
(PROMEDIO  $\pm$  ERROR ESTANDARD)

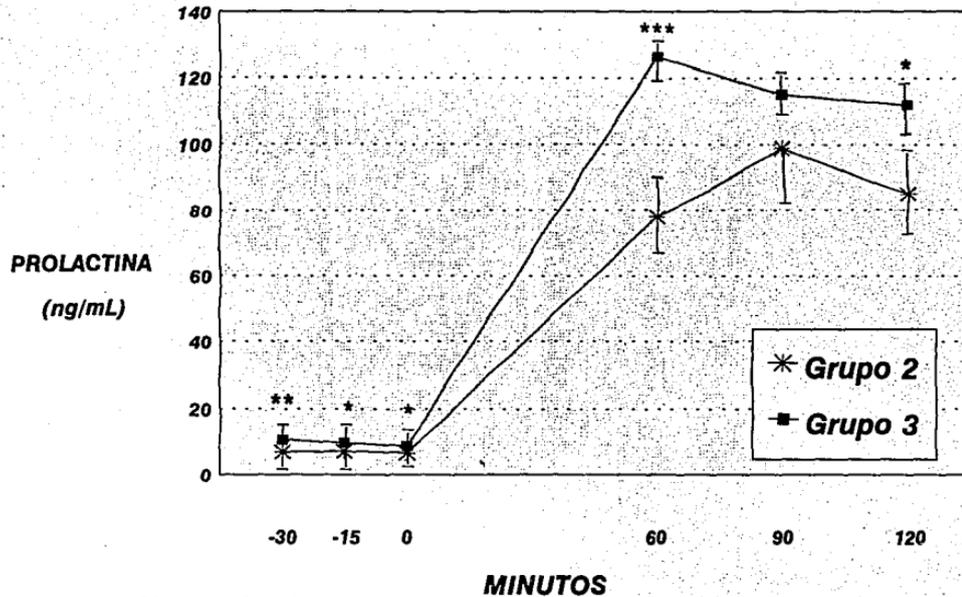


\* Menor o igual a 0.005

\*\* Menor o igual a 0.001

### GRAFICA No 3

COMPARACION DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE PROLACTINA, DURANTE LOS DIFERENTES TIEMPOS DE LA PRUEBA ORAL CON MCP, ENTRE EL GRUPO 2 Y 3  
(PROMEDIO  $\pm$  ERROR ESTANDARD)



- \* Menor o igual a 0.05
- \*\* Menor o igual a 0.005
- \*\*\* Menor o igual a 0.001

## DISCUSION

En el presente estudio se encontró que las concentraciones séricas de PRL, tanto en condiciones basales (tabla 14), como estimuladas mediante 10 mg de metoclopramida oral, expresadas como áreas bajo la curva (ABC), son mayores en el grupo de mujeres nuligestas (grupo 3), que en aquellas con un primer embarazo a término (PET), fuese éste "temprano" (grupo 1, gráfica 2) o "tardío" (grupo 2, gráfica 3).

La interpretación correcta de un único valor aislado de PRL en condiciones basales se ve complicado por la influencia del estrés (35), el ejercicio (35), el sueño (35-37) y el ritmo circadiano (19). El efecto del ejercicio y el sueño se excluyó estudiando a todas las pacientes alrededor de dos horas después de levantarse. La influencia del estrés se intentó evitar mediante un periodo de 30 minutos de descanso antes de iniciar la obtención de muestras sanguíneas; de cualquier manera, la repercusión que pudo tener, si alguna, fue similar para todos los grupos, puesto que todas las pacientes fueron estudiadas en las mismas condiciones ambientales. El efecto del ciclo circadiano fue minimizado tomando todas las muestras basales de sangre aproximadamente entre las 8:00 y 9:00 a.m. Además, al utilizar una prueba de estimulación con MCP oral la determinación de las concentraciones sanguíneas de PRL, se realiza independientemente del ritmo circadiano, puesto que éstas están expresando la capacidad de reserva hipofisiaria. El uso de este modelo experimental ya ha sido reportado con anterioridad, con adecuados resultados (14). Así, mediante el ABC podemos representar de una forma ideal la cantidad total de PRL secretada por la hipófisis, bajo el estímulo específico de la MCP. Pese a que se ha reportado que la respuesta de la

PRL a la MCP oral es similar, independientemente del día del ciclo menstrual estudiado (14), para evitar un posible sesgo debido al efecto de los opioides endógenos sobre el sistema dopaminérgico, se decidió realizar, en todas las pacientes, el estudio durante la fase lútea (día 18 al 22 del ciclo), en base a la experiencia obtenida en un estudio previo (14).

Los resultados de este estudio demuestran que las pacientes nuligestas presentan niveles basales de PRL mayores que las mujeres con un PET, hecho que se encuentra en concordancia con los hallazgos de otros autores (13-15,18,21).

Musey y cols. (15) han reportado concentraciones séricas de PRL mayores en pacientes nuligestas ante un estímulo (Perfenacina), que en aquellas con un PET. Hallazgo similar fue reportado por Espinosa de los Monteros y cols. (14), sólo que en éste caso se utilizó MCP oral para inducir la estimulación de la PRL. Ambos reportes comunican hallazgos similares a los encontrados en el presente estudio al calcular el ABC para los tres grupos de pacientes.

Musey y cols. (15) han hipotetizado que un PET es el evento responsable de los cambios a nivel del ambiente hormonal, que conllevan una disminución en la secreción de PRL, tanto en estado basal como estimulado, efecto que perdura por un tiempo prolongado hasta de 19 meses después de un PET; sin embargo, otros autores han reportado hasta 74 meses luego de un PET (14). En el presente estudio ésta disminución pudo ser apreciada aún después de transcurrido 315 meses del PET en el grupo 1 y de 120 meses luego del PET en el grupo 2. En base a lo anterior, pudiese inferirse que el efecto hormonal de un PET sobre los mecanismos que controlan la secreción de PRL responsables de una respuesta disminuida de dicha hormona, ante distintos estímulos hormonales o no, pudiese ser operativo durante toda la vida.

Al igual que en otros estudios (15), nuestros resultados indican que la disminución en las concentraciones séricas de

PRL basal y la reducción significativa en la capacidad secretora de la hipófisis para la PRL, sucede tanto si el PET sucede "temprana o tardíamente" en la vida de una mujer.

La reducción tanto en los niveles de PRL (13-15,21,106), como en los niveles diarios "promedio" de estrógenos (64) luego de un PET, podría explicar el efecto protector de un PET en el riesgo de cáncer de la mama [CaM (20,21)]. Este efecto podría ser mediado directamente, aunque no exclusivamente por la PRL (12,15,21,25), hecho basado en evidencias tanto de autores que han comparado los valores séricos de PRL en pacientes con CaM y pacientes controles, reportando concentraciones séricas de PRL mayores en el primer grupo (59,98,100,101,109,110). Lo anterior resulta aún más interesante, si consideramos el que existen reportes (101) que postulan que la PRL pequeña puede ser metabolizada a nivel del CaM, a un fragmento 16 Kd con potencial mutagénico.

Otros autores (13, 64-66) consideran que es la disminución en los niveles séricos "promedio" diarios de estrógenos (E) circulantes luego de un PET, el evento responsable de una disminución en el riesgo de CaM luego de un PET, dado que existen reportes (106) que no muestran ninguna relación entre el PET y los niveles de PRL exclusivamente. Así pues, la habilidad de la PRL para estimular el crecimiento de tumores mamarios puede depender menos de los niveles séricos de la hormona y más del número de receptores en el tejido tumoral disponibles para reaccionar con la ésta (17). Además, el número de estos receptores puede estar influenciado por las hormonas esteroideas (9,17), especialmente E (9), aun cuando otros autores consideran que el efecto de éstos sobre las concentraciones de receptores para PRL, parece ser inconstante (19). Finalmente, la imposibilidad para demostrar niveles elevados de PRL en pacientes con CaM, no excluye la posible importancia de dicha hormona en la patogénesis de la enfermedad maligna de la mama (17). Por otro lado, hay quienes (67,68) sugieren que este efecto

protectivo de un PET para el CaM, se debe a alteraciones a nivel del sistema de opioides endógenos directamente o a través de la regulación que ejercen éstos sobre estrógenos y/o PRL.

Musey y cols. (15) han reportado concentraciones séricas de PRL tanto basales como estimuladas con perfenacina, mayores ( $p < 0.01$ ) en el grupo de pacientes con PET tardío (definido como PET después de los 29 años) que en las pacientes con PET temprano (PET antes de los 23 años). Hill y cols. (19) han encontrado un amplio aumento ( $p < 0.01$ ) en los niveles de PRL en mujeres cuyo PET ocurre después de los 35 años de edad, compartido con mujeres con un PET entre los 20 y 34 años, aún cuando este incremento pudiera deberse a la inclusión de algunas mujeres que acababan de terminar su periodo de lactancia. En el presente estudio las pacientes con PET "tardío" presentaron concentraciones de PRL basales, así como estimuladas con MCP oral, mayores, aunque no estadísticamente diferentes de las encontradas en el grupo de mujeres con PET "temprano" (gráfica 1). Esta diferencia con el estudio de Musey y cols. (15), podría explicarse debido a que en ese estudio se utilizó como medicamento para efectuar la prueba de estimulación de PRL la perfenacina y no la MCP, aún cuando ambos medicamentos actúan como agentes antidopaminérgicos. Esto tampoco explicaría el porque no existen diferencias en las concentraciones séricas basales de PRL.

Por otra parte, el hecho de que Hill y cols. (19) incluyeran pacientes que acababan de terminar de lactar, sabiendo que ésto es un factor que tiende a incrementar los niveles de PRL (39), hace que sus hallazgos no sean comparables con los del presente estudio.

La diferencia entre los datos del presente estudio y los de Musey y cols. (15) resulta crucial, pues de no comprobarse que existen diferencias estadísticamente significativas en los efectos que causa un PET "tardío" o "temprano" sobre la PRL, habría que buscar algún otro cambio en el ambiente hormonal como factor causal del efecto protector de un PET sobre el CaM. De acuerdo a un estudio previo (11), un PET "tardío"

(después de los 30 años), así como el hecho de ser nuligesta, aumentan el riesgo relativo (RR 2.0) de CaM, comparado con el grupo de mujeres con PET "temprano" (antes de los 20 años). Esto podría encontrar explicación en una situación similar a la que ocurre en las ratas, donde un embarazo, así como la lactancia, permiten la diferenciación de las estructuras ductales mamarias a ducto-alveolares, una vez concluida esta etapa, se produce una involución de la mama, acompañada de un parénquima menos proliferativo, el cual es resistente a los cambios químicos de los diferentes agentes carcinógenos (22,24). Desde luego, debemos tener en cuenta que aun cuando las acciones de la PRL en roedores y humanos son parecidas, no son idénticas (17).

1. Las concentraciones séricas de prolactina basal, así como los valores de las áreas bajo la curva de prolactina estimulada con metoclopramida oral fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes nuligestas (grupo 3) que en el grupo de pacientes con un primer embarazo a término, fuese éste "temprano" ( $p < 0.001$ ) o "tardío" ( $p < 0.05$ ).

2. Las concentraciones séricas de prolactina basal, así como los valores de las áreas bajo la curva de prolactina estimulada con metoclopramida oral fueron mayores, pero no alcanzando significancia estadística, en el grupo de pacientes con un primer embarazo a término "tardío" (grupo 2), al compararse con el grupo de pacientes con un primer embarazo a término "temprano" (grupo 1).

3. La disminución asociada a un primer embarazo a término sobre las concentraciones de prolactina tanto basal, como estimulada con metoclopramida oral, pudo ser apreciada 315 meses después del primer embarazo a término en el grupo 1 y 120 meses después, en el grupo 2.

## BIBLIOGRAFIA

---

- 1) Haraguchi S, Good RA, Day NK. Prolactin acts on the extreme 5' portion of MMTV-LTR involving a mammary cell-specific enhancer. *Mol Cell Endocrinol* 1993;96:R 1-6.
- 2) Haraguchi S, Good RA, Engelman RW, Day NK. Human prolactin regulates transfected MMTV-LTR-directed gene expression in the breast carcinoma cell line through synergistic interaction with steroid hormones. *Int J Cancer* 1992;52:928-33.
- 3) Tsai SJ, Loeffler DA, Heppner GH. Associated effects of bromocriptine on neoplastic progression of mouse mammary preneoplastic hyperplastic alveolar nodule line C4 and splenic lymphocyte function. *Cancer Res* 1992;52:2209-15.
- 4) Bonneterre J, Peyrat JP, Beuscart R, Demaille A. Biological and clinical aspects of prolactin receptors (PRL-R) in human breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37:977-81.
- 5) Basilio E, Prats M, Rivera F. Prolactin receptors and breast cancer. *Rev Esp Fisiol* 1990;46:57-8.
- 6) Ben David M, Kadar T, Wittliff J, Birans S, Schally A. Characterization of prolactin receptors and their distribution among American and Israeli women with breast cancer: implications for prediction of hormonal dependency and treatment. *Bromed Pharmacother* 1988;42:101-109.
- 7) Olsson H, Borg A, Ewers SB, Ferno M, Moller T, Ranstam J. A biological marker, strongly associated with early oral contraceptive use, for the selection of a high risk group for premenopausal breast cancer. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1986;3:77-78.
- 8) Shiu RP, Iwasiow BB. Prolactin inducible proteins in human

- breast cancer cells. *J Biol Chem* 1985;260:11307-13.
- 9) Simon WE, Pahnke VG, Hölzel F. In vitro modulation of prolactin binding to human mammary carcinoma cells by steroid hormones and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:1243-49.
  - 10) Olsson H, Ewers SB, Landin-Olsson M, Ranstam J. Relation between tumor size and plasma prolactin levels in premenopausal patients with breast carcinoma. A preliminary report. *Acta Radiol (Oncol)* 1985;24:57-59.
  - 11) Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willet W. Breast cancer (First of three parts). *N Engl J Med* 1992;327:319-28.
  - 12) Musey VC, Collins DC, Musey PI, Martino-Saltzman D, Preedy JRK. Age-related changes in the female hormonal environment during reproductive life. *Am J Obstet Gynecol* 1987;64:111-18.
  - 13) Musey VC, Collins DC, Brogan DR, Santos VR, Musey PI, Martino-Saltzman D, Preedy JRK. Long-term effects of a first pregnancy on the hormonal environment: estrogens and androgens. *Clin Endocrinol Metab* 1987;64:111-18.
  - 14) Espinosa de los Monteros A, Cornejo J, Parra A. Differential prolactin response to oral metoclopramide in nulliparous versus parous women through the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1991;55:885-89.
  - 15) Musey VC, Collins DC, Musey PI, Martino-Saltzman D, Preedy JRK. Long-term effect of a first pregnancy on the secretion of prolactin. *N Engl J Med* 1987;316:229-34.
  - 16) Parra A, Alarcón J, Gaviño F, Ramírez A, Espinoza de los Monteros A. Age-related changes in the metoclopramide-induced prolactin release in nulliparous women. *Fertil Steril* 1993;60:34-39.
  - 17) Smithline F, Sherman L, Kolodny HD. Prolactin and breast cancer. *N Engl J Med* 1975;392:784-92.
  - 18) Baghurst PA, Carman JA, Syrette JA, Baghurst KI, Crocker JM. Diet, prolactin and breast cancer. *Am J Clin Nutr*

1992;56:943-49.

- 19) Hill P, Wynder EL, Kumar H, Helman P, Rona G, Kuno K. Prolactin levels in populations at risk for breast cancer. *Cancer Res* 1976;36:4102-6.
- 20) Berstein L, Ross RK, Pike MC, Brown JB, Henderson BE. Hormone levels in older women: a study of post-menopausal breast cancer patients and healthy population controls. *J Cancer* 1990;28:2983-02.
- 21) Yu MC, Gerkins VR, Henderson BE, Brown JB, Pike MC. Elevated levels of prolactin in nulliparous women. *Br J Cancer* 1981;43:826-31.
- 22) Thomas DB. Do hormones cause breast cancer? *Cancer* 1984;53:595-604.
- 23) Nagasawa H. Prolactin and human breast cancer: a review. *Europ J Cancer* 1979;15:267-79.
- 24) Engelman RW, Day NK, Good RA. Calories, parity and prolactin influence mammary epithelial kinetics and differentiation and alter mouse mammary tumor risk. *Cancer Res* 1993;53:1188-94.
- 25) Kleinberg DL. Prolactin and breast cancer. *N Engl J Med* 1987;316:269-70.
- 26) Takemoto M, Moishita H, Higuchi K, Yoshida J, Aona T. Effects of body weight on responses of serum prolactin to metoclopramide and thyrotrophin-releasing hormone in secondary amenorrhoeic women. *Hum Reprod* 1994;9:800-805.
- 27) Quigley ME, Judd SJ, Gilliland GB, Yen SSC. Effects of a dopamine antagonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:718-20.
- 28) Parra A, Gabiño F, Ramírez A, Valencia H, Coria I, Espinosa de los Monteros A. Basal and metoclopramide-stimulated prolactin (PRL) serum levels in users and non-users of a copper intrauterine device (T. Cu-380 IUD). *Contraception* 1991;44:541-47.

- 29) Reinhaller A, Neunteufel W, Bieglmayer C, Fischl F. The metoclopramide provocation test for prediction of transient hyperprolactinemia during cycle stimulation. *Fertil Steril* 1990;53:368-71.
- 30) Kauppila A, Kirkinen P, Orava M, Vihko R. Effects of metoclopramide-induced hyperprolactinemia during early follicular development on human ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:875-81.
- 31) Swennen L, Deneef C. Physiological concentrations of dopamine decrease Adenosine 3'5'Monophosphate levels in cultured rat anterior pituitary cells and enriched populations of lactotrophs: evidence for a causal relationship to inhibition of prolactin release. *Endocrinology* 1982;111:398-405.
- 32) Couzinet B, Dorev F, Schaison G. Effects of vasoactive intestinal polypeptide, TRH, and dopamine on prolactin secretion in estrogen-primed post-menopausal women. *Endocrinol (Copenh)* 1989;121:235-40.
- 33) Vekermans M, Robyn C. The influence of exogenous estrogen on the circadian periodicity of prolactin secretion in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:886-89.
- 34) Sakemoto H, Den K, Kondo Y, Tsubata K, Takagi S. Evidence that estrogen may be a key factor in hyperprolactinemic anovulation: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:318-19.
- 35) Frantz A. Prolactin. *N Engl J Med* 1978;298:201-207.
- 36) Judd SJ, Rigg LA, Yen SSC. The effects of ovariectomy and estrogen treatment on the dopamine inhibition of gonadotropin and prolactin release. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:182-84.
- 37) Okatani Y, Sagara Y. Role of melatonin in nocturnal prolactin secretion in women with normoprolactinemia and mild hyperprolactinemia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:854-61.

- 38) Corenblum B, Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1993;59:671-73.
- 39) Nunley WC, Urban RJ, Kitchin JD, Bateman BG, Evans WS, Veldhuis JD. Dynamics of pulsatile prolactin release during the postpartum lactational period. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:287-93.
- 40) Raymond V, Beaulieu M, Labrie F. Potent antidopaminergic activity of estradiol at the pituitary level on prolactin release. *Science* 1978;200:1172-75.
- 41) Thorner MO, Vance MG, Hervath E, Kovacs K. The anterior pituitary. En: JD Wilson, DW Foster (Eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 8<sup>o</sup> ed. WB Saunders Company, Philadelphia, PA, USA, p 221, 1992.
- 42) Crosignani PG, Maini MC, Negri E, Ragni G. Human prolactin release induced by follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and human chorionic gonadotrophin. 1991;6:1070-73.
- 43) Ehara Y, Silver T, Vanderberg G, Sinha YN, Yen SSC. Circulating prolactin levels during the menstrual cycle: episodic release and diurnal variation. *Am J Obstet Gynecol* 1972;117:962-70.
- 44) Cornejo J, Parra A, Llanas D, Shor V, Godoy H, Espinosa de los Monteros A. Participación del sistema dopaminérgico durante el ciclo menstrual. *Ginec Obst Mex* 1990;58:181-84.
- 45) Jaffe RB, Yuen BH, Keye WR, Midgley R. Physiologic and pathologic profiles of circulating human prolactin. *Am J Obstet Gynecol* 1979;117:757-73.
- 46) Boyd AE, Sanchez-Franco F. Change in the prolactin response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) during the menstrual cycle of normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44:985-88.
- 47) Vekermans M, Delvoye P, L'Hemite M, Robyn C. Serum prolactin levels during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*

- 1977;44:985-88.
- 48) Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K, Oouchi H. Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17-B-estradiol in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:1246-50.
  - 49) Rainthaller A, Bieglmayer C, Deutinger J, Csaicsish P. Transient hyperprolactinemia during the cycle stimulation: influence of endocrine response and fertilization rate of human oocytes and effects of bromocriptine treatment. *Fertil Steril* 1988;49:432-36.
  - 50) Pepperell RJ. Prolactin and reproduction. *Fertil Steril* 1981;35:267-74.
  - 51) Alila HW, Rogo Ko, Gombe S. Effects of prolactin on steroidogenesis by human luteal cells in culture. *Fertil Steril* 1988;49:437-41.
  - 52) Rauppila A, Martikainen H, Puistola U, Reinilä M, Rönberg L. Hipoprolactinemia and ovarian function. *Fertil Steril* 1988;49:437-41.
  - 53) Shah GV, Shyr SW, Grosvenor CE, Crowley WR. Hyperprolactinemia after neonatal prolactin (PRL) deficiency in rats: Evidence for altered anterior pituitary regulation of PRL secretion. *Endocrinology* 1988;122:1883-89.
  - 54) Soules RM, Brenner WJ, Stainer RA, Clifton DK. Prolactin secretion in women with luteal phase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:986-92.
  - 55) Suginami H, Hamada K, Yano K, Kuroda G, Matsura S. Ovulation induction with bromoergocriptine in normoprolactinemic anovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:899-903.
  - 56) Brumsted JR, Riddick DH. The non-lactating human breast. En: Siarra JJ, Droegemuller W (Eds). *Gynecology and Obstetrics*. JB Lippincott Company, Philadelphia, PA, USA, Vol 5; Capitulo 30: p 1-9, 1988.
  - 57) Brumsted JR, Riddick DH. The breast during pregnancy and

- lactation En: Sierra JJ, Droegenmuller W (Eds). Gynecology and Obstetrics. JB Lippincott Company, Philadelphia, PA, USA, Vol 5: Capitulo 31: p 1-12, 1988.
- 58) Parry G, Li J, Stubbs J, Bissell MJ, Schmidhauser C, Spice AP, Gendler SJ. Studies of MUC-1 mucin expression and polarity in the mouse mammary gland demonstrate developmental regulation of MUC-1 glycosylation and establish the hormonal basis for mRNA expression. *J Cell Sci* 1992;101:191-99.
  - 59) Ingram DM, Nottage EM, Roberts AN. Prolactin and breast cancer risk. *Med J Aust* 1990;153:469-73.
  - 60) Bhatavdekar JM, Patel DD, Giri NG, Shah NG, Trivedi SM, Karelia NH. Peptide and steroid hormone levels in pre and postmenopausal breast carcinoma. *Neoplasma* 1987;34:95-99.
  - 61) Bridges RS, Felicio LF, Pellerin LJ, Stuer AM, Mann PE. Prior parity reduces post-coital diurnal and nocturnal prolactin surges in rat. *Life Sci* 1993;53:439-45.
  - 62) Wang DY, de Stavola BL, Bulbrook RD, Allen DS, Kwa HG, Verstraeten AA, Moore JW, Pentiman IS, Hayward JL, Gravalle IM. The permanent effect of reproductive events on blood prolactin levels and its relation to breast cancer risk: a population study of postmenopausal women. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:1225-37.
  - 63) Zuppa AA, Tornesello A, Pappacci P, Tortorolo G, Segni G, Lafuente G, Moneta F, Diodato A, Sorcini M, Carta S. Relationship between maternal parity, basal prolactin levels and neonatal breast milk intake. *Biol Neonate* 1988;53:144-47.
  - 64) Berstein L, Pike MC, Ross RK, Judd HL, Brown JB, Henderson BE. Estrogen and sex hormone binding globulin levels in nulliparous and parous women. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:741-45.
  - 65) Hill P, Garbaczewski L, Kasumi K, Wynder EL. Plasma hormones in parous, nulliparous and postmenopausal Japanese women. *Cancer Lett* 1986;33:131-36.
  - 66) Olsson H, Lindahl B, Ranstam J, Borg A, Fergo M, Norgren

- A. Permanent alterations induced in plasma prolactin and estrogen receptor concentration in benign and malignant tissue of women who started oral contraceptives use at an early age. *Anticancer Res* 1987;7:853-56.
- 67) Mann PE, Kinsley CH, Ronsheim PM, Bridges RS. Long term effects of parity on opioid and non opioid behavioral and endocrine response. *Pharmacol Biochem Behav* 1984;34:83-88.
  - 68) Mann PE, Bridges RS. Neural and endocrine sensitivities to opioids decline as a function of multiparity in the rat. *Brain Res* 1992;580:241-48.
  - 69) Beral V, Reeves G. Childbearing, oral contraceptive use, and breast cancer. *Lancet* 1993;341: 1102.
  - 70) Pike MC, Henderson BE, Casagrande JT, Rosario I, Gray GE. Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. *Br J Cancer* 1981;43:72-76.
  - 71) Lund E. Childbearing and breast cancer. *Lancet* 1993;341:502-503.
  - 72) Kalache A, Maguire A, Thompson SG. Age at last full-term pregnancy and risk of breast cancer. *Lancet* 1993; 341:32-35.
  - 73) Bulbrook RD, Wang DY, Hayward JL, Kwa HG, Cleton F. Plasma prolactin levels and age in a female population: relation to breast cancer. *Int J Cancer* 1981;28:43-45.
  - 74) Rose DP, Pruitt BT. Plasma prolactin levels in patients with breast cancer. *Cancer* 1981;48:2687-91.
  - 75) Vekemans M, Bodyn C. Influence of age on serum prolactin levels in women and men. *B Med J* 1975;27:738-39.
  - 76) Josimovich JB, Lavenhar MA, Devanesan MM, Sesta HJ, Wilchins SA, Smith AC. Heterogeneous distribution of serum prolactin values in apparently healthy young women, and the effects of oral contraceptive medication. *Fertil Steril* 1987;47:785-91.
  - 77) Maites J. Remembrance: Neuroendocrinology and aging. A perspective. *Endocrinology* 1992;130:3107-08.
  - 78) Greenspan SL, Klibansky A, Rowe JW, Elahi D. Age alters

- pulsatile prolactin release: influence of dopaminergic inhibition. *Am J Physiol* 1990;258:E799-E804.
- 79) Reymond MJ. Age-related loss of the responsiveness of the tuberoinfundibular dopaminergic neurons to prolactin in the female rat. *Neuroendocrinology* 1990;52:490-96.
  - 80) Adams JB. Human breast cancer: concerted role of diet, prolactin and adrenal C-19, delta-5 steroids in tumorigenesis. *Int J Cancer* 1992;50:854-58.
  - 81) Howe GR. Nutritional epidemiology of postmenopausal breast cancer in Western New York. *Am J Epidemiol* 1993;137:249-50.
  - 82) Helzlsouer KJ. Epidemiology, early detection, and prevention of breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1993;5:955-59.
  - 83) Gail MH, Brinton LA, Byar DP. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-86.
  - 84) Kampert JB, Whittemore AJ, Paffenbarger RS Jr. Combined effect of childbearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988;128:962-79.
  - 85) White E. Projected changes in breast cancer incidence due to the trend toward delayed childbearing. *Am J Public Health* 1987;77:495-97.
  - 86) Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972;48:605-12.
  - 87) Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Speizer FE. Dietary fat and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987;316:22-28.
  - 88) Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146-51.
  - 89) Boice JD Jr, Monson RR. Breast cancer in women after repeated fluoroscopic examination of the chest. *J Natl Cancer Inst* 1977;59:823-32.

- 90) Mc Gregor H, Land CE, Choi K. Breast cancer incidence among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-60. *J Natl Cancer Inst* 1977;59:823-52.
- 91) Tretly S. Height and weight in relation to breast cancer morbidity and mortality: a prospective study of 570,000 women in Norway. *Int J Cancer* 1989;44:23-30.
- 92) Romiew I, Willet WC, Colditz GA. Prospective study of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1313-21.
- 93) Colditz GA, Stamfer MJ, Willet WC, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE. Prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1990;264:2648-53.
- 94) Longrecher MP, Berlin JA, Orza MJ, Chalmers TC. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1988;260:652-56.
- 95) Franks S, Ralphs DNL, Seagroatt V, Jabos HS. Prolactin concentrations in patients with breast cancer. *B Med J* 1974;4:320-21.
- 96) Wilson RG, Buchman R, Roberts M, Forrest APM, Boyns AR, Cole EN, Griffiths K. Plasma prolactin and breast cancer. *Cancer* 1974;33:1325-27.
- 97) Wang DY, De Stavola BL, Bulbrook RD, Allen DS, Kwa HA, Fentiman IS, Hayward JL, Millis RR. Relationship of blood prolactin levels and the risk of subsequent breast cancer. *Int J Epidemiol* 1992;21:214-21.
- 98) Bird CE, Cook S, Sterns EE, Clark AF. Plasma concentrations of C-19 steroids, estrogens, FSH, LH and prolactin in post-menopausal women with and without breast cancer. *Oncology* 1981;38:365-68.
- 99) Meyer FJ, Brown JB, Morrison AS, MacMahon B. Endogenous sex hormones, prolactin and breast cancer in pre-menopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1986;77:613-16.

- 100) Olsson H, Alm P, Aspegren K, Gullberg B, Jonsson PE, Ranstam J. Increased plasma prolactin levels in a group of men with breast cancer. A preliminary study. *Anticancer Res* 1990;10:59-62.
- 101) Bhatavdekar JM, Shah NA, Balar DB, Patel DD, Bhaduri A, Trivedi S, Karelia NH, Ghosh N, Shukla MK, Giri DD. Plasma prolactin as an indicator of disease progression in advanced breast cancer. *Cancer* 1990;65:2028-32.
- 102) Goettler DM, Levin L, Chew WY. Post-prandial levels of prolactin and gut hormones in breast cancer patients: association with stage of disease, but not dietary fat. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:23-27.
- 103) Abeloff MD. Breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1993;5:953-54.
- 104) Colditz GA, Egan KH, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1473-80.
- 105) Henrich JB. The postmenopausal estrogen/breast cancer controversy. *JAMA* 1992;268:1900-1902.
- 106) Kwa JG, Cleton F, Wang DY, Bulstrode RD, Bulbrook RD, Hayward JL, Millis JR, Cuzick J. A prospective study of plasma prolactin levels and subsequent risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1981;28:673-76.
- 107) Manni A, Wright C, Davis G, Glenn J, Joeh LR, Feil P. Promotion by prolactin of the growth of human breast neoplasm cultured in vitro in the soft agar clonogenic assay. *Cancer Res* 1986;46:1669-72.
- 108) Vonderhaar BK. Estrogens are not required for prolactin induced growth of MFC-7 human breast cancer cell. *Cancer Lett* 1989;47:105-110.
- 109) Bhatavdekar JM, Patel DD, Karelia NH, Vora SN, Nadkarni S, Ghosh N, Suthar TP, Balar DB. The clinical significance of prolactin, TPS, CA 15-3 and CEA, in patients with breast cancer. *Breast Dis* 1993;6:177-83.
- 110) Bhatavdekar JM, Patel DD, Giri DD, Shah NG, Karelia NH,

- Vora SN, Trivedi N, Ghosh N, Suthar TP, Balar DB. Plasma prolactin and prognosis in advanced breast cancer. *Breast Dis* 1993;6:107-111.
- 111) Wang DY, Hampson S, Kwa HG, Moore JW, Bulbrook RD, Fertiman IS, Hayward JL, King HJ, Millis RR, Ruben RD. Serum prolactin levels in women with breast cancer and their relationship to survival. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:487-92.
- 112) Bani IA, Williams CM, Boulter PS. Plasma lipids and prolactin in patients with breast cancer. *Br J Cancer* 1986;54:439-46.
- 113) Engelman RW, Day NK, Good RA. Calories, parity and prolactin influence mammary epithelial kinetics and differentiation and alter mouse tumor risk. *Cancer Res* 1993;53:1188-94.
- 114) Thyaga Rajan S, Meites J, Quadri SK. Underfeeding-induced suppression of mammary tumors: counteraction by estrogen and haloperidol. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993;203:236-42.
- 115) Houjou T, Wada T, Yasutomi M. Antitumor and endocrine effects of an aromatase inhibitor (CBS 16949 A) on DMBA-induced rat mammary tumor. *Clin Ther* 1993;15:137-47.
- 116) Levin PA, Malaskey WB. Daughters of women with breast cancer have elevated mean 24 hr prolactin (PRL) levels and a partial resistance of PRL to dopamine suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:179-83.
- 117) Henderson BE, Gerkins V, Rosario I, Casagrande J, Malcolm CP. Elevated serum levels of estrogen and prolactin in daughters of patients with breast cancer. *N Engl J Med* 1975;293:790-95.
- 118) Kwa HG, Wang DY. An abnormal luteal phase evening peak of plasma prolactin in women with a family history of breast cancer. *Int J Cancer* 1977;20:12-17.
- 119) Maddox PR, Jones DL, Mansel RE. Prolactin and total lactogenic hormone measured by microbioassay and immunoassay in breast cancer. *Br J Cancer* 1992;65:456-60.

- 120) Barni S, Lissoni P, Tacini G, Crispino S, Pablrorossi F, Rovelli F, Fumagalli G, Ferri L. Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in early and advanced human breast cancer. *Tumori* 1986;72:399-403.
- 121) Hundis CA, Norton L. Systemic adjuvant therapy for breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1993;5:982-90.
- 122) Bererjee R, Ginsburg E, Vonderhaar BK. Characterization of a monoclonal antibody against human prolactin receptors. *Int J Cancer* 1993;55:712-21.
- 123) Theodorakis SP, Tedesco VE, Sutherland CM. Breast cancer in a patient with prolactinomas. *Surgery* 1985;98:367-69.
- 124) Marin F, Kovacs KT, Scheithaver BW, Young WF Jr. The pituitary gland in patients with breast carcinoma: a histological and immunocytochemical study of 125 cases. *Mayo Clin Proc* 1992;67:949-56.
- 125) Inano H, Suzuki K, Ishii-Ohba H, Yamanouchi H, Takahashi M, Wakabayashi K. Promotive effects of diethylstilbestrol, its metabolite (Z,Z-dien-estrol) and a stereoisomer of the metabolite (E,E-dien-estrol) in tumorigenesis of rat mammary glands pregnancy-dependently initiated with radiation. *Carcinogenesis* 1993;14:2157-63.
- 126) Tsubura A, Hatano T, Murata A, Shoji T, Shikata N, Morii S. Breast carcinoma in patients receiving neuroleptic therapy. Morphologic and clinicopathologic features of thirteen cases. *Acta Pathol Jpn* 1992;42:494-99.
- 127) Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1859-64.
- 128) Söderqvist G, von Schoultz B, Tani E, Skoog L. Estrogen and progesterone receptor content in breast epithelial cells from healthy women during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:874-79.
- 129) Clarke CL, Sutherland RL. Progestin regulation of cellular proliferation. *Endoc Rev* 1990;11:266-301.

- 130) Staffa JA, Newschaffer CJ, Jones JK, Miller V. Progestins and breast cancer: an epidemiologic review. *Fertil Steril* 1992;57:473-91.
- 131) Kaunitz AM. Anticonceptivos inyectables. *Clin Obstet Gynecol* 19;2:345-56.
- 132) Zenobi PD, Jaeggi-Groisman SE, Riesen WF, Roder ME, Froesch ER. Insulin-like growth factor I improves glucose and lipid metabolism in type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Invest* 1992;90:2234-41.