

Estudio de las concentraciones del antígeno prostático específico en secreciones mamarias benignas

A. Ruibal***, M.J. Núñez***, V. Piqueras***, C. Sánchez Hermosa*, E. Esquivel***, E. Martínez Arribas***,
J. Schenider**** y A. Tejerina*****

Servicios de Medicina Nuclear. *Fundación Jiménez Díaz. **Fundación Tejerina. ***Centro de Patología de la Mama. Madrid.

Resumen

Introducción. El antígeno prostático específico (PSA) es una serinproteasa que puede ser detectada en las secreciones mamarias. Su comportamiento parece ser opuesto al de otros marcadores tumorales y puede ayudar a establecer el diagnóstico de carcinomas mamarios. Hemos realizado el presente trabajo con objeto de estudiar su comportamiento en secreciones mamarias no malignas.

Pacientes y métodos. Hemos determinado, mediante un fluoroimmunoanálisis (EG&G Wallac, Finlandia) las concentraciones de PSA en 79 secreciones mamarias, correspondiendo a 67 ectasias ductales, 5 mastitis y 7 papilomas intraductales.

Resultados. En las ectasias ductales los valores de PSA estuvieron comprendidos entre 0,1 y 89,9 ng/ml (mediana 6,0) y fueron mayores ($p = 0,085$) en la fase luteínica (intervalo: 0,1-89,9; mediana 9,2) que en la folicular (intervalo: 0,1-81 ng/ml; mediana 5,8). En las mastitis las cifras de PSA estuvieron comprendidas entre 0,1 y 375 ng/ml (mediana 33), mientras que en los papilomas intraductales oscilaron entre 0,1 y 23 ng/ml (mediana 0,1). Observamos sólo diferencias significativas ($p = 0,010$) entre las concentraciones del PSA de las ectasias y papilomas. Cifras de PSA superiores a 1 ng/ml se constataron en 48 de las 67 ectasias, 4 de las 5 mastitis y 2 de los 7 papilomas.

Conclusiones. Los resultados anteriores nos sugieren que es posible detectar altas concentraciones de PSA en las secreciones mamarias por procesos no malignos mamarios, principalmente ectasias y mastitis, mientras que en los papilomas intraductales las concentraciones antigenicas fueron mucho menores. Asimismo, nuestros resultados apoyan la posible utilidad del PSA en las secreciones mamarias como indicador de riesgo de cáncer de mama tal como han sugerido ciertos grupos.

Palabras clave: Antígeno prostático específico. Secreciones mamarias benignas.

(Cir Esp 2001; 69: 358-361)

Correspondencia: Dr. A. Ruibal Morell.
Servicio de Medicina Nuclear. Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid.

Aceptado para su publicación en octubre del 2000.

PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN IN NIPPLE DISCHARGE DUE TO NON-MALIGNANT DISEASE

Introduction. Prostate-specific antigen (PSA) is a kallikrein protease detected in nipple discharge. The behavior of this antigen is unlike that of other tumoral markers and may help to establish a diagnosis of breast cancer. The aim of the present study was to analyze the behavior of nipple discharge in non-malignant disease.

Patients and methods. Fluoroimmunoanalysis (EG&G Wallac, Finland) was used to determine PSA concentrations in the nipple discharge of 79 patients: 67 with mammary duct ectasia, 5 with mastitis and 7 with intraductal papilloma.

Results. In patients with ductal ectasia, PSA concentrations were between 0.1 and 89.9 ng/ml (median 6.0) and were higher ($p = 0.085$) in the luteal phase ($r = 0.1-89.9$; median: 9.2) than in the follicular phase ($r = 0.1-81$ ng/ml, median 5.8) of the menstrual cycle. In patients with mastitis, PSA concentrations were between 0.1 and 375 ng/ml (median: 33) and were between 0.1 and 23 ng/ml (median: 0.1) in patients with intraductal papilloma. Significant differences ($p = 0.010$) in PSA concentrations were found only between ectasia and papilloma. PSA concentrations > 1 ng/ml were found in 48 of the 67 patients with ectasia, 4 of the 5 patients with mastitis and 2 of the 7 patients with papilloma.

Conclusions. The results of this study suggest the high concentrations of PSA can be detected in nipple discharge due to non malignant breast disease, mainly ectasia and mastitis. Antigen concentrations were much lower in intraductal papilloma. Our results support those of other groups and suggest the possible utility of PSA in nipple discharge as an indicator of risk for breast cancer risk.

Key words:

Introducción

En los últimos años, principalmente como consecuencia de las campañas de cribado y de una mayor concienciación social, estamos asistiendo a un cambio en la presentación de los tumores mamarios, de tal manera que cada vez son más frecuentes

los no palpables, *in situ* o bien de un tamaño reducido que se acompañan de ausencia de afección ganglionar axilar¹. La mamografía y la ecografía siguen constituyendo válidos elementos diagnósticos pero, en muchas ocasiones, no pueden concretar la existencia de una neoformación maligna. La mama adulta, de mujeres no embarazadas y no lactantes, secreta un fluido hacia el sistema ductal, desde donde puede ser obtenido tras presión o aspiración, por lo cual su estudio se ha convertido en un atractivo y no invasivo nuevo campo para la detección de las alteraciones mamarias². Así, el estudio de las secreciones de pezón, ya sean espontáneas o provocadas tras presión o aspiración, ha permitido avanzar y ayudar al diagnóstico, siendo la citología la técnica más empleada y útil, si bien puede llegar a tener un 12-20% de falsos negativos³. El estudio de los marcadores tumorales ha permitido mejorar la eficacia, siendo el antígeno carcinoembrionario (CEA) el más utilizado. A este respecto, y en cánceres no palpables, Ito et al⁴ comprueban en 26 casos en los que existía secreción por el pezón que el CEA fue alto en el 72,7%, mientras que la citología fue negativa en un gran número de ellos. Otro marcador utilizado es el antígeno prostático específico (PSA), cuyo comportamiento parece ser opuesto al del CEA⁵.

El antígeno prostático específico (PSA, hK3), miembro de la familia de las calicreínas, es una serinproteasa que ejerce un papel muy importante en la biología del cáncer de próstata, donde se emplea como un útil marcador tumoral. En un principio, se le consideró específico de la glándula prostática, pero en los últimos años se ha constatado su presencia en otras localizaciones, siendo una de ellas la glándula mamaria⁶. En ésta es posible detectar PSA en los líquidos quísticos, secreciones de pezón, leche y tejido, ya sea normal, benigno o tumoral⁷⁻⁹. En estas localizaciones no prostáticas, el PSA se presenta predominantemente en su forma libre, aunque es posible detectar, además, complejos con alfa-1-antitrompina. La expresión de PSA es dependiente de los andrógenos y progestágenos, pero no de los estrógenos⁵, y en los cánceres de mama se asocia con la positividad para los receptores de estrógenos y de progesterona^{10,11}. En las secreciones mamarias, Sauter et al¹² describen unas concentraciones de PSA que oscilaron entre 0 y 13,423 ng/g de proteína total, correlacionándose estadísticamente ($p = 0,001$) con el riesgo de cáncer de mama. Así, todas las mujeres sin factores de riesgo y el 90% de aquellas con historia familiar tuvieron un PSA alto, mientras que el 68% de las mujeres con lesiones precancerosas o cáncer invasivo presentaron bajas concentraciones de PSA. Asimismo, los valores de la enzima fueron mayores en las mujeres premenopáusicas ($p = 0,002$). En un estudio posterior, el mismo grupo⁵ comprueba que el PSA en la secreción, pero no en el suero, fue mayor en las mujeres sanas premenopáusicas que en las posmenopáusicas, asociándose en un altísimo porcentaje con el aumento o pico de progesterona sérica. Los valores de la proteasa no se correlacionaron, por el contrario, con los de la hormona luteinizante (LH), foliculostimulante (FSH) y estradiol. Asimismo, las concentraciones fueron mayores en las mujeres sanas que en las que cursaron con una citología de hiperplasia. Según estos autores, el estudio del PSA, junto con la citología, puede ser de interés para el diagnóstico de tumores, especialmente en mujeres jóvenes.

Dado que los estudios realizados hasta el momento hacen hincapié preferentemente en los cánceres y no es muy frecuente la inclusión de procesos no malignos, lo cual es de gran interés práctico para establecer de un modo más definitivo los um-

TABLA 1. Características de las secreciones que integraron el grupo de estudio

Parámetro	Ectasia ductal	Mastitis	Papilomas
Fase folicular	29	3	1
Fase luteína	34	2	2
Menopausia	4	0	4
Espontáneas	3	3	2
A la expresión	64	2	5
Mama derecha	32	2	4
Mama izquierda	35	3	2
Uniorificiales	14	4	6
Multiorificiales	53	1	1
Blancas	19	1	1
Verdes	26	2	0
Marrones	2	1	2
Amarillas	3	0	1
Sanguíneas	6	0	3
Otros colores	11	1	0

brales de aplicación clínica para el diagnóstico diferencial de los procesos mamarios, hemos querido analizar el comportamiento del PSA en las secreciones mamarias de mujeres afectadas de tres procesos benignos frecuentes en la práctica diaria: ectasias ductales, mastitis infecciosas y papilomas intraductales. La presentación de los resultados obtenidos constituye el objetivo del presente trabajo.

Pacientes y métodos

El grupo estudio incluyó 79 secreciones mamarias correspondientes a 67 ectasias ductales, 5 mastitis infecciosas y 7 papilomas intraductales, y a cuyo diagnóstico se llegó tras el estudio clínico, radiológico (mamografía, ecografía y termografía) y citológico. Las características de las mismas se exponen en la tabla 1. Las secreciones fueron obtenidas, tras presión manual, en microcapilares y si era necesario se realizaban diluciones con suero salino fisiológico; en el mismo momento se tomó otra muestra para el estudio citológico. El PSA fue determinado mediante un fluoroinmunoanálisis de EG&G Wallac. Turku Oy., Finlandia) que utiliza dos anticuerpos monocionales y detecta de forma equimolar la forma libre y la unida a la antitrompina, expresándose los resultados por ml; el límite inferior de sensibilidad fue de 0,1 ng/ml. El análisis estadístico fue realizado mediante el programa BMDP3 y, dado que los resultados no siguieron una distribución normal, hemos empleado tests no paramétricos y el de la χ^2 , expresándose los valores antigenicos mediante el intervalo, la mediana y los percentiles 25 y 75. Una diferencia fue considerada significativa cuando el valor de p fue inferior a 0,05.

Resultados

Las concentraciones de PSA en las ectasias ductales oscilaron entre 0,1 y 89,9, con una mediana de 6,0 ng/ml. Las concentraciones en la fase folicular, tal como se observa en la tabla 2, estuvieron comprendidas entre 0,1 y 81 ng/ml (mediana 5,8) y fueron inferiores a las constatadas en la fase luteína (intervalo: 0,01-89,9; mediana 9,2), rozándose la significación estadística ($p = 0,085$). Asimismo, los porcentajes de positividades, de acuerdo con diferentes dinteles (tabla 3) fueron mayores en la

TABLA 2. Distribución de las concentraciones de PSA (ng/ml) en el grupo de pacientes estudiados

Proceso	Número	Intervalo	p25	Mediana	p75
Ectasias ductales	67	0,1-89,9	0,9	6,0	23,0
Fase folicular	29	0,1-81,0	1,5	5,8	8,7
Fase luteínica	34	0,1-89,9	0,5	9,2	66,0
Menopausia	4	0,3-28,0	-	-	-
Mastitis	5	0,1-375	13,3	33,0	201
Papilomas	7	0,1-23	0,01	0,05	1,6

TABLA 3. Distribución de los porcentajes de positividades para el PSA según diferentes díntiles cuantitativos

Proceso	Número	> 1	> 2	> 6	> 10
Ectasias ductales	67	48	45	32	27
Fase folicular	29	22	20	11	7
Fase luteínica	34	23	22	18	17
Menopausia	4	3	3	3	3
Mastitis	5	4	4	4	4
Papilomas	7	2	1	1	1

fase luteínica en relación con la folicular, si bien sólo se constataron diferencias estadísticamente significativas con el umbral de 10 ng/ml (7/29 frente a 17/34; $p = 0,0351$). En las 5 mastitis las concentraciones de PSA oscilaron entre 0,1 y 375, siendo la mediana de 33 ng/ml, mientras que en los 7 papilomas intraductales, aquéllas estuvieron comprendidas entre 0,1 y 23, con una mediana de 0,1 ng/ml. Las concentraciones del antígeno en las ectasias ductales fueron superiores estadísticamente a las observadas en los papilomas ($p = 0,010$), pero no difirieron de las constatadas en las mastitis ($p = 0,097$). Toman-do como umbral arbitrario la cifra de 1 ng/ml, pudimos constatar, como se observa en la tabla 3, que superaron dicha concentración 48 de las 67 ectasias, 4 de las 5 mastitis y 2 de los 7 papilomas; las diferencias fueron estadísticamente significativas sólo entre los papilomas y las ectasias ductales ($p = 0,040$).

Discusión

La incidencia exacta de las secreciones de pezón no se conoce, aunque las prevalencias descritas oscilan entre el 3 y el 10% en las mujeres con problemas mamarios quirúrgicos². Si bien existen numerosas causas etiológicas de las secreciones de pezón (por fármacos, endocrinometabólicas, neuromecánicas, por afección del sistema nervioso central, idiopáticas, etc.), nosotros queremos destacar las de origen mamario, ya sea por procesos benignos o malignos. El estudio de los marcadores tumorales en las secreciones surge como una necesidad de poder mejorar la eficacia diagnóstica de la citología en los casos de tumores no palpables o de reducido tamaño. El más utilizado es el CEA, el cual, según diferentes grupos, posee una sensibilidad del 70% y una especificidad y eficacia de alrededor del 90%^{13,14}. Otro marcador que ha empezado a estudiarse hace poco tiempo y que parece poseer un gran valor es el PSA, serinproteasa inicialmente ligada a la glándula prostática y que, posteriormente, se ha constatado que se localiza en otros órganos y tejidos, siendo la glándula mamaria uno de ellos. Los estudios realizados por Sauter et al^{3,5,12} revelan una relación entre la concentración del PSA en la secreción y el riesgo de cáncer

de mama, siendo su comportamiento opuesto al del CEA; es decir, altas concentraciones se asocian con benignidad y bajas con malignidad. Esto concuerda con el hallazgo de que la positividad para el PSA en los tejidos tumorales malignos mamarios se asocie con parámetros de buen pronóstico^{10,11}, como ocurre también con otras sustancias reguladas por andrógenos (apolipoproteína D, alfa 2 Zn glucoproteína, proteínas 15 del líquido de quiste mamario [CBDFP15], pepsinógeno C) y ciertas proteasas como el activador del plasminógeno tipo tisular (t-AP)^{15,16}.

Nosotros hemos querido estudiar el comportamiento del PSA en las secreciones de pezón de mujeres afectadas de tres procesos mamarios benignos: ectasias ductales, papilomas intraductales y mastitis infecciosas. La ectasia ductal es la causa más frecuente de secreción del pezón en mujeres mayores de 55 años y en su fisiopatología destaca la distensión de los ductos por detritos celulares y material rico en lípidos, a lo que se asocian infecciones anaeróbicas, inflamación y sintomatología local con secreción que suele ser cremosa, verde o marrón. Los papilomas intraductales son la causa más común de secreción por el pezón en procesos benignos mamarios; suelen ser unos tumores benignos pequeños, generalmente no palpables y localizados en el ducto mamario. Asimismo, suelen presentarse en mujeres de edades medias y pueden ser únicos o múltiples. Las mastitis infecciosas cursan con abscesos subareolares y la secreción suele ser purulenta.

Al considerar las ectasias ductales pudimos observar que las concentraciones de PSA oscilaron entre 0,1 ng/ml, límite inferior de sensibilidad del método, y 89,9 ng/ml, la media fue de 6,0 ng/ml. Las correspondientes a la fase luteínica fueron superiores a las de la folicular, rozándose la significación estadística ($p = 0,085$), hecho constatado por Sauter et al⁵ y que puede ser explicado por la asociación entre el PSA y la progesterona, hormona predominante en dicha fase. En los 7 papilomas las concentraciones antigenicas fueron mucho menores (intervalo: 0,1-23; mediana 0,1 ng/ml), superando el umbral de 1 ng/ml sólo 2 casos y difiriendo estadísticamente ($p = 0,010$) de las observadas en las ectasias ductales. Es decir, los papilomas intraductales cursan con menores concentraciones antigenicas y se asemejan a los procesos malignos. Por el contrario, en las mastitis las concentraciones fueron notablemente altas (intervalo: 0,1-375; mediana 33 ng/ml), superiores estadísticamente ($p = 0,010$) a las observadas en los papilomas y similares a las descritas en las ectasias ductales. El hecho de que se observen concentraciones antigenicas altas en las ectasias y mastitis puede explicarse por la propia fisiopatología de ambos procesos y por la presencia del PSA en el tejido mamario normal y benigno^{17,18}.

Los resultados anteriores nos sugieren que es posible detectar concentraciones de PSA en las secreciones del pezón por procesos mamarios no tumorales, destacando las altas cifras observadas en las ectasias y mastitis y reduciéndose notablemente aquellas en los casos de papilomas intraductales. Estos hechos apoyan el comportamiento del PSA como indicador de riesgo de cáncer y abre la posibilidad de estudiarlo en estas últimas entidades con la finalidad de establecer su verdadero valor clínico.

Bibliografía

- Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Waner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer. Invasion, size and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. Arch Surg 1996; 131: 301-308.

2. Morrison C. The significance of nipple discharge: diagnosis and treatment regimes. *Lippincott's Primary care practice* 1998; 2: 129-140.
3. Sauter ER, Ehya H, Babb E, Diamandis E, Daly M, Klein-Szanto A et al. Biologic markers of risk in nipple aspirate fluid are associated with residual cancer and tumor size. *Br J Cancer* 1999; 81: 1222-1227.
4. Ito Y, Tamaki Y, Nakano Y, Kobayashi T, Takeda T, Wakasugi E et al. Nonpalpable breast cancer with nipple discharge: how should it be treated? *Anticancer Res* 1997; 17: 791-794.
5. Sauter ER, Babb J, Daly M, Enstrom PF, Ehya H, Malick J et al. Prostate specific antigen production in the female breast: association with progesterone. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 315-320.
6. Lovgren J, Valtonen-Andre C, Marsal K, Lilja H, Lundwall A. Measurement of prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 in different body fluids. *J Androl* 1999; 20: 348-355.
7. Diamandis EP. Prostate specific antigen—new applications in breast and other cancers. *Anticancer Res* 1996; 16: 3983-3984.
8. Diamandis EP, Yu H. Non prostatic sources of prostate specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 275-282.
9. Diamandis EP, Yousef GM, Luo I, Magklara I, Obiezu CV. The new kallikrein gene family: implications in carcinogenesis. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 54-60.
10. Black MH, Diamandis EP. The diagnostic and prognostic utility of prostate specific antigen for diseases of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 59: 1-14.
11. Yu H, Levesque MA, Clark GM, Diamandis EP. Prognostic value of prostate specific antigen for women with breast cancer: a large United States cohort study. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1489-1497.
12. Sauter ER, Daly M, Linahan K, Ehya H, Enstrom PF, Bonney G et al. Prostate-specific antigen levels in nipple aspirate fluid correlate with breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 967-970.
13. Inaji H, Yayoi E, Maeura Y, Matsuura N, Tominaga S, Koyma H et al. Carcinoembryonic antigen estimation in nipple discharge as an adjunctive tool in the diagnosis of early breast cancer. *Cancer* 1987; 60: 3008-3013.
14. Mori T, Inaji H, Koyama H, Abe R, Nihei M, Izuo M et al. Evaluation of an improved dot-immunobinding assay for carcinoembryonic antigen determination in nipple discharge in early breast cancer: results of a multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 1992; 22: 371-376.
15. Vizoso F, Sánchez LM, Díez Itza I, Merino AM, López Otín C. Peptidogén C is a new prognostic marker in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 54-61.
16. García Muñiz JL, Álvarez A, Fernández Llana B, Fernández Raigoso P, Allende MT, Ruibal A. Cytosolic tissue-type plasminogen activator (t-PA) levels in ductal infiltrating carcinomas of the breast classified according to different clinical and biological parameters. *Int J Biol Markers* 1995; 10: 119-121.
17. Griniatsos J, Diamandis E, Gioti J, Karyda I, Vasilopoulos PP, Agnantis N. Correlation of prostate specific antigen immunoactivity (IE-PSA) to other prognostic factors in female breast cancer. *Anticancer Res* 1998; 18: 683-688.
18. Filella X, Molina R, Alcover J, Menéndez V, Giménez N, Jo J et al. Prostate specific antigen detection by ultrasensitive assay in samples from women. *Prostate* 1996; 29: 311-316.