

F. Vizoso,
J. C. Rodríguez,
M.^a I. Enguita

Prolactina y patología mamaria

Prolactin and breast pathology

SUMMARY

The objective of this work is to review the clinical studies on the possible role of prolactin (PRL) in the physiopathology of benign breast diseases and breast cancer. Presently, reports on the significance of basal serum levels in PRL in both categories are controverted. However, some studies report on the existence of an altered central regulation of PRL discharge associated with certain types of benign breast diseases, as well as the existence of a perioperative alteration of PRL discharge in some groups of patients with breast cancer. On the other hand, the existence of high concentrations of PRL has been reported in nipple discharge of women suffering from breast diseases, despite presenting normal serum levels of this pituitary hormone. In addition, different molecular forms of such hormone have been also detected in both biological fluids. Finally, some data suggest the possibility of using some PRL-induced proteins as a biological marker of PRL sensitivity to pathological breast tissue.

Servicio de Cirugía General.
Hospital de Jove. Gijón.

Correspondencia:
F. Vizoso.
Servicio de Cirugía General.
Hospital de Jove.
Avda. Eduardo Castro, s/n.
33290 Gijón.

Palabras clave

Prolactina, Enfermedades benignas de la mama, Cáncer de mama, Secreciones mamarias.

Key words

Prolactin, Benign breast diseases, Breast cancer, Breast secretions.

INTRODUCCION

Aunque la prolactina (PRL) fue descubierta a principios de la década de 1930 como una sustancia lactogénica presente en extractos de la glándula pineal de ovejas, vacas, pájaros, etc., las formas humanas de la hormona han tardado más en ser identificadas a causa principalmente de su similitud con la hormona de crecimiento (GH). Ya que esas 2 hormonas, junto con el lactógeno de origen placentario (LP), constituyen una familia de polipéptidos que están relacionadas en su función y estructura. Así, en base a esas similitudes, se propuso incluso la hipótesis de que las 3 hormonas proceden de un gen ancestral común^{1,2} que probablemente comenzó a divergir evolutivamente hace unos 80-100 millones de años.³

Pero fue en 1970 cuando la PRL humana pudo ser definitivamente identificada y medida en la sangre gracias a la utilización de métodos inmunológicos.⁴

Desde entonces, y con el advenimiento de análisis altamente específicos y sensibles para estimar los niveles de la hormona en el suero humano, tuvo lugar una auténtica explosión de conocimientos acerca no solamente de la hormona misma, sino también de una amplia variedad de sus interacciones con otras hormonas, neurotransmisores y de sus acciones en diferentes tejidos biológicos. De tal forma que si previamente a 1970 muchos endocrinólogos dudaban de que realmente existiese la PRL,⁵ hoy esa hormona tiene un gran impacto en endocrinología y en medicina reproductiva. En este sentido, destaca su papel sobre la mama, donde ejerce una acción no sólo importante en el crecimiento y diferenciación de la glándula, sino también clave en 2 aspectos funcionales de la misma, como son la lactogénesis y galactopoyesis.^{6,7,8} Por esa razón se ha considerado que la PRL podría desempeñar también un papel relevante en la fisiopatología de las enfermedades benignas y

malignas de la mama. Sin embargo, muchos de los estudios realizados al respecto son conflictivos e incluso a veces contradictorios. Así pues, el objetivo de esta revisión ha sido analizar el estado actual de los conocimientos sobre la implicación de la PRL en patología mamaria y evaluar las posibles áreas futuras de investigación.

PROLACTINA Y PATOLOGIA MAMARIA BENIGNA

Concentraciones séricas de prolactina

Aunque la etiología de las enfermedades benignas de la glándula mamaria todavía no es bien conocida, clásicamente se considera que la base fisiopatológica de esas enfermedades puede radicar en una alteración de las concentraciones séricas de las hormonas ligadas al eje hipotálamo-hipófisis-ovarios. De esas hormonas, la PRL ha sido extensamente estudiada durante las 2 últimas décadas por diversos autores de diferentes países. Pero de la mayoría de los estudios que evaluaron las concentraciones séricas basales de la hormona, se desprenden resultados contradictorios. Así, mientras que algunos autores describen un aumento de las concentraciones séricas basales de PRL,^{9, 10, 11, 12} otros las han encontrado normales.^{13, 14, 15, 16, 17}

Una posible causa para explicar esas discrepancias pueden depender de diferentes problemas asociados con las determinaciones sanguíneas únicas de esta hormona de origen pituitario. Ya que la PRL es segregada de una forma pulsátil a lo largo del día y muestra un claro ritmo circadiano con elevaciones nocturnas.¹⁸ Pero aun teniendo en cuenta esas consideraciones, Tarquini et al.¹⁹ describen, en pacientes con enfermedad fibroquística de la mama, la existencia de un cambio en el perfil circadiano de la PRL sérica en relación a las mujeres controles, y consistente en valores circulantes de la hormona persistentemente elevados. Además esa alteración circadiana de las concentraciones séricas de la PRL parece estar relacionada con ciertos aspectos dinámicos de la secreción hipofisaria de la hormona en mujeres con patología mamaria benigna. Así, Peters et al.²⁰ describen, también en pacientes con mastopatía fibroquística, que la máxima respuesta en los niveles séricos de PRL inducida por la administración

intravenosa de su factor liberador (TRH) está positiva y significativamente correlacionada con las concentraciones séricas medias de la hormona a lo largo de las 24 horas del día, así como con su elevación inducida por el sueño. Además esos mismos autores,²⁰ a igual que otros,^{21, 22, 23, 24} también detectaron en ese tipo de pacientes una hiperrespuesta en los valores séricos de la hormona tras la estimulación con ese factor liberador, sugiriendo la existencia de una alteración de la secreción de PRL asociada con la presencia de enfermedad benigna mamaria.

Pero una limitación importante que presentan la mayoría de esos estudios es la ausencia de una exacta definición de las enfermedades benignas de la mama, así como una falta de referencia al momento del ciclo ovárico en que fueron recogidas las muestras sanguíneas de las pacientes. Ya que, por una parte, el término de mastopatía fibroquística, el más utilizado en esos estudios, incluye en realidad una «galaxia» de lesiones fisiopatológicas de diferente origen y, por otra parte, la glándula mamaria es un complejo órgano de respuesta a cambios cíclicos hormonales que ocurren normalmente en las mujeres menstruantes. Así, teniendo en cuenta esos problemas metodológicos en el estudio de las enfermedades benignas mamarias, recientemente evaluamos la respuesta de la PRL al test de estimulación en pacientes premenopáusicas con enfermedad macroquística de la mama, confirmada por punción-aspiración, en la misma fase del ciclo ovárico y además clasificadas de acuerdo a un parámetro bioquímico, como es el tipo de quiste que presentaban. En esta línea nuestros resultados indican que las mujeres en fase luteínica y con quistes tipo I (alta relación K^+/Na^+ intraquística y epitelio de recubrimiento tipo apocrino) muestran una respuesta de la PRL a la estimulación con TRH significativamente más elevada que aquellas mujeres similares con quistes tipo II (baja relación K^+/Na^+ intraquística y recubrimiento epitelial de tipo plano) y que las mujeres controles.²⁵ Así pues, esos resultados sugieren la existencia de una mayor reserva funcional de lactotrofos de origen pituitario y de una elevada liberación diaria de PRL en las mujeres con quistes tipo I. Además teniendo en cuenta que este tipo de quistes están recubiertos por un epitelio de tipo apocrino, esa observación estaría de acuerdo con el hallazgo de Kumar et al.²⁶ de una alta expresión inmunohistoquímica de PRL en ese tipo de epitelio.

Por otra parte, considerando que los quistes tipo I, también denominados como secretores, corresponden a un subgrupo claramente definido de lesiones mamarias que parecen corresponder a la fase inicial y/o más activa de la enfermedad macroquística de la mama,^{27, 28, 29, 30, 31, 32, 33} esos resultados también apoyan la hipótesis de una implicación de la PRL en la fisiopatología de la enfermedad macroquística mamaria. Un apoyo adicional a esta propuesta estaría basada en la observación de Fernández-Cid que describe una disminución ecotomográfica y significativa del tamaño de los macroquistes mamarios en mujeres afectas de la enfermedad tras ser tratadas con bromocriptina.³⁴ Además el hallazgo reciente de una regulación también alterada de la secreción de LH en las mujeres con quistes tipo I,³⁵ sugiere la existencia de un trastorno más global en la secreción de hormonas polipeptídicas de origen hipofisario como base fisiopatológica de la enfermedad quística.

Sin embargo, en patología mamaria benigna el comportamiento de la PRL sérica en respuesta al test de estimulación no parece depender tan sólo del tipo de quiste, sino que también parece estar relacionado con otro parámetro bioquímico como es la composición proteica de los fluidos mamarios obtenidos a través del pezón en mujeres no lactantes.³⁶ Esas secreciones mamarias pueden ser clasificadas en 2 tipos principales en base a sus componentes proteicos mayoritarios. Las secreciones denominadas tipo I contienen Zn-alfa₂-glicoproteína, apolipoproteína D y la proteína-15 del fluido quístico de la enfermedad macroquística de la mama (GCDFP-15), mientras que los fluidos tipo II están caracterizados por la presencia de lactoferrina, lisozima y alfa-lactoalbúmina.³⁷

Pues bien, recientemente demostramos que la presencia de proteínas lácteas en las secreciones mamarias (secreciones tipo II) de mujeres no lactantes está asociada a un aumento de los niveles séricos de PRL tras la estimulación con su factor liberador (TRH), tanto en pacientes con patología mamaria benigna como en mujeres normales.³⁶ Ello sugiere la existencia de un aumento de la reserva funcional de lactotrofos de origen hipofisario que podría finalmente ser responsable de una elevada liberación diaria de PRL también en esas mujeres con secreciones tipo II. Además, teniendo en cuenta que la PRL desempeña un papel principal aumentando la transcripción de los genes de las proteínas lácteas,⁶ la exposición crónica de las células del epitelio mamario a esas elevadas concentra-

ciones de la hormona puede explicar la producción anormal y subsiguiente secreción de esas proteínas en mujeres no lactantes. Así pues, considerando la glándula mamaria como órgano diana, el análisis del tipo de composición proteica de las secreciones obtenidas a través del pezón en mujeres no lactantes puede permitir abordar futuros estudios sobre enfermedades endocrinológicas en las que esté involucrada la PRL, como por ejemplo, prolactinomas.

Pero en relación a la patología mamaria, también puede tener interés la asociación entre las proteínas lácteas en las secreciones mamarias y la alteración de la secreción de PRL, si tenemos en cuenta los resultados de nuestros estudios sobre las secreciones obtenidas a través del pezón en un gran número de mujeres no lactantes. En esos estudios, y tras excluir aquellas mujeres que habían sido gestantes en los últimos 4 años y las usadoras habituales de anticonceptivos orales, pudimos comprobar una incidencia significativamente mayor de secreciones tipo II en las mujeres afectas de patología mamaria benigna (16%) en relación a las mujeres normales (7%).^{38, 39} Así pues, esos resultados sugieren la posibilidad de utilizar también el análisis de la composición proteica de los fluidos mamarios como un método simple y no invasivo en futuros estudios sobre el papel de la PRL en el desarrollo de las enfermedades mamarias benignas. Teniendo en cuenta además que independientemente de las concentraciones séricas de la hormona o de su dinámica de liberación hipofisaria, la presencia de proteínas lácteas en las secreciones mamarias en mujeres no lactantes puede ser indicativa de una respuesta anormal del tejido mamario a la hormona. Esa respuesta podría estar mediada por receptores de membrana para la PRL de alta afinidad y cuya existencia ha sido demostrada en células epiteliales mamarias normales y patológicas benignas, pero cuyo mecanismo molecular de funcionamiento es todavía desconocido.⁴⁰

Por otra parte, también debemos considerar que muchas discrepancias existentes en la literatura acerca de las concentraciones séricas de la PRL en las enfermedades mamarias pueden deberse a que, al menos en humanos, esta hormona sérica circulante representa en realidad un complejo de péptidos de diferentes pesos moleculares, como variantes glicosiladas, agregados y formas fragmentadas, que no son diferenciados por los métodos de laboratorio de rutina.^{41, 42, 43, 44} Además diversos estudios describen

la existencia de una alteración en la distribución de las diferentes formas de PRL sérica en diversas patologías.^{45, 46} En este sentido, también en mujeres con enfermedad fibroquística o cáncer de mama se ha descrito una alta prevalencia de formas de PRL de alto peso molecular en relación a las mujeres normales, mientras que en este grupo de mujeres predominaron las formas moleculares de la hormona de bajo peso molecular.⁴⁷ Sin embargo, serán necesarias futuras investigaciones para evaluar la actividad biológica de esa y otras posibles formas moleculares de la hormona asociadas a las enfermedades mamarias.

Finalmente, aunque se han realizado muchos estudios acerca de las concentraciones séricas de la PRL en patología mamaria, las causas de la alteración de la secreción de la hormona a nivel del eje hipotálamo-hipófisis no son todavía bien conocidas. Por una parte, se ha especulado que esa alteración puede deberse a la estimulación ejercida por un predominio estrogénico existente en las mujeres afectas de enfermedades benignas de la mama.⁴⁸ Y, por otra parte, a una alteración del eje hipotálamo-hipófisis probablemente mediada por opioides endógenos que afectarían al tono dopaminérgico.²³ Pero una consideración final es la teoría integradora postulada por Dogliotti et al.,⁴⁹ ya que esos autores consideran que, en pacientes con enfermedades benignas de la mama, existen determinados factores, como la emoción y la ansiedad, que a través de un estrés mantenido resultante, pueden conducir a un tono dopaminérgico inadecuado. Ello sería mediado directa o indirectamente por opioides endógenos o bien por factores neuroendocrinos como la serotonina. Y el resultado sería una secreción inadecuada de PRL que a su vez, provocando un hiperestrogenismo relativo a causa de una fase luteínica insuficiente, condicionaría un aumento aún mayor de la prolactinemia.

Concentraciones de prolactina en los fluidos mamarios

Otra forma de abordar el estudio de la posible significación fisiopatológica de la PRL en las enfermedades de la mama, es investigando su comportamiento en las secreciones mamarias. Ya que el análisis de esos fluidos biológicos representa una auténtica «ventana bioquímica», que nos permite evaluar el ambiente hormonal interno de la glándula mamaria y la actividad funcional de su epitelio.

Las secreciones mamarias pueden ser obtenidas mediante punción-aspiración de los quistes mamarios de las mujeres afectas de enfermedad macroquística de la mama, pero también a través del pezón en un porcentaje elevado de mujeres no lactantes. En relación al primero de esos fluidos mamarios, mientras que ciertos autores describen concentraciones quísticas elevadas de PRL en relación al suero,^{32, 50, 51, 52, 53, 54} otros las hallaron similares o incluso inferiores.^{53, 54, 55, 56} Una posible explicación de esas discrepancias puede depender de ciertos aspectos metodológicos de la determinación de la PRL en las secreciones mamarias, ya que ciertos hallazgos inmunológicos sugieren que la PRL presente en fluido quístico, así como también la del fluido mamario obtenido a través del pezón en mujeres no lactantes, tiene una forma molecular de la hormona diferente a la mayoritariamente detectada en el suero.^{51, 57}

Si bien casi todos los estudios sobre las concentraciones quísticas de PRL no detectaron diferencias en función del tipo de quiste mamario, en ese medio biológico se ha descrito la existencia de una correlación significativamente positiva entre las concentraciones de esa hormona mamotrófica y la dehidroepiandrosterona sulfato (DHAS).⁵⁸ La existencia de esa relación hormonal, que nosotros hemos detectado exclusivamente en los quistes tipo I (alta relación K^+/Na^+ intraquística y epitelio de recubrimiento tipo apocrino),⁵⁹ sugiere la posibilidad de que la PRL podría operar en el epitelio de esos quistes mamarios aumentando la síntesis y acumulación de la DHAS mediante mecanismos similares a los que se ha postulado que operan en la glándula suprarrenal.⁶⁰ Ello explicaría la presencia de elevadas concentraciones de ese derivado androgénico en el fluido de los quistes tipo I, que fue descrita por diversos autores.^{23, 24, 28, 59, 61, 62} A su vez, esas elevadas concentraciones intraquísticas de DHAS podrían ser de importancia fisiopatológica al transformarse en metabolitos biológicamente activos que, actuando como reguladores de la interacción estrógeno-receptor, podrían contribuir al desarrollo y mantenimiento de la enfermedad quística de la mama.^{63, 64} Pero además cabe la posibilidad de que a partir de la DHAS se puedan producir en el tejido mamario esteroides biológicamente activos y responsables de determinados procesos proliferativos patológicos.^{65, 66, 67, 68} De acuerdo con esta propuesta, también se detectaron en el fluido de los quistes tipo I concentraciones

elevadas de alguna de esas hormonas esteroideas, como estradiol y estriol.^{69, 70}

Por otra parte, también se detectaron concentraciones elevadas de PRL en el fluido mamario obtenido a través del pezón en mujeres no lactantes y en relación a sus valores séricos.^{71, 72, 73, 74} Además Rose et al.⁷⁵ describen unas concentraciones de la hormona más elevadas en ese fluido mamario de mujeres con mastopatía fibroquística y mastalgia cíclica en relación a mujeres similares sin dolor mamario, aun teniendo todas ellas valores séricos normales de PRL. Esos resultados podrían explicar la eficacia de la bromocriptina para el tratamiento de la mastalgia cíclica en las pacientes sin hiperprolactinemia.^{76, 77} Sin embargo, también debemos tener en cuenta la posibilidad de que, como ya hemos señalado más arriba, la hormona en ese fluido mamario presente una mayor actividad biológica especial en las mujeres afectas de patología mamaria. En este sentido, Rose et al.^{57, 78} describen la existencia de altos niveles de PRL biológicamente activa en fluido mamario obtenido a través del pezón en mujeres afectas de enfermedades benignas de la mama.

PROLACTINA Y CANCER DE MAMA

Aunque ciertos estudios demostraron que la PRL es un factor principal en el desarrollo y crecimiento de tumores mamarios en animales,⁷⁹ un papel similar de esta hormona en humanos es controvertido. Así, mientras algunos estudios epidemiológicos detectaron concentraciones séricas elevadas de la hormona en ciertos grupos de pacientes con cáncer de mama,^{80, 81, 82} otros autores no encontraron esa asociación.^{83, 84, 85, 86} Además aunque también se han descrito asociaciones positivas entre valores séricos de PRL y determinados factores de riesgo para el cáncer de mama, como la historia familiar de esa neoplasia,^{87, 88, 89} la obesidad^{90, 91} y el tipo de dieta,^{91, 92} otros autores no han logrado reproducir esos resultados.^{90, 91, 94, 95, 96, 98}

En cambio los datos más consistentes descritos en la literatura se refieren a la existencia de un efecto permanente en la reducción de las concentraciones séricas de PRL tras un embarazo a término en mujeres premenopáusicas.^{88, 91, 95, 99, 100} Por ello esos resultados sugirieron a muchos autores que el efecto protector de un primer embarazo a término sobre el

riesgo de cáncer de mama podría estar mediado, al menos en parte, por una permanente reducción en la producción de PRL. Sin embargo, aunque los resultados iniciales de un gran estudio prospectivo realizado en la isla de Guernsey sugerían que las concentraciones séricas de PRL eran predictivas de riesgo de cáncer de mama,^{101, 102} una más reciente evaluación de esos mismos autores basada sobre un mayor número de casos, no demostró relación entre las concentraciones séricas de la hormona y el riesgo de cáncer.¹⁰³

Una posible causa de todas esas discrepancias existentes en la literatura puede ser debido a que, de todas las hormonas hipotéticamente involucradas en el cáncer de mama, la PRL es metodológicamente la más difícil de evaluar a causa de los numerosos factores conocidos que influyen su secreción y también, como ya hemos señalado, de los aspectos relacionados con las técnicas de radioinmunoensayo (RIA) utilizadas para su determinación. Más recientemente se ha utilizado un nuevo bioensayo que puede detectar diferentes formas de PRL bioactiva que no son identificadas por el clásico RIA,¹⁰⁴ y se ha propuesto que puede ayudar a identificar mejor las mujeres con riesgo de cáncer de mama.^{105, 106} Pero otros autores tampoco encontraron relación alguna con el cáncer de mama utilizando indistintamente esos 2 tipos de determinaciones.⁹⁵

También se han publicado muchos datos acerca de alteraciones en la secreción perioperatoria de PRL en pacientes con cáncer de mama. Así, por una parte, los niveles preoperatorios circulantes elevados de la hormona han sido asociados con una mayor extensión de la enfermedad^{107, 108, 109, 110} y con un grado histológico indiferenciado de los tumores.^{107, 108} Además los valores séricos de PRL también son considerados como un marcador del estado de la enfermedad durante un seguimiento clínico^{107, 108} y como un factor pronóstico desfavorable en pacientes con cáncer de mama avanzado.^{108, 109, 110, 111, 112} Por todo ello, algunos autores consideran que la PRL desempeña un papel importante en el cáncer de mama avanzado y han propuesto la administración de bromocriptina como terapia endocrina alternativa en ese grupo de pacientes¹¹³ e incluso como tratamiento adyuvante perioperatorio también en pacientes con cáncer de mama operable.¹¹⁴ En esta línea, datos más recientes indican que las concentraciones séricas de PRL pueden predecir la respuesta y el desa-

rollo de resistencia a la terapia antiestrogénica con tamoxifeno.¹¹⁵

Por otra parte, también se ha señalado que la cirugía mamaria puede inducir un aumento de la secreción de PRL en pacientes pre o postmenopáusicas con cáncer de mama.^{111, 116, 117, 118, 119, 120} Sin embargo, ese aumento en las concentraciones séricas de la hormona parece estar paradójicamente asociado con un pronóstico favorable en pacientes con cáncer de mama operable.¹¹⁸ Esa observación sin duda contrasta con la conocida acción estimulante potencial de la hormona sobre el crecimiento del cáncer,⁷⁹ y no existen en la actualidad mecanismos conocidos que expliquen ese aparente efecto protector de la hiperprolactinemia postoperatoria sobre la progresión tumoral en pacientes con cáncer de mama operable. Además recientemente también se ha descrito que ese aumento postquirúrgico de la secreción de PRL está asociado a una disminución de las concentraciones séricas del factor de crecimiento insulínico-¹²⁰I, que es uno de los factores de crecimiento más importantes para el cáncer de mama.¹²¹ Por tanto, serán necesarias futuras investigaciones para confirmar esas observaciones y para conocer la naturaleza del efecto biológico de esos cambios peroperatorios en la secreción de PRL en las pacientes afectas de cáncer mamario.

En definitiva, podemos concluir que de los estudios realizados sobre las concentraciones séricas de PRL en el cáncer de mama, bien utilizando el clásico inmunoensayo o técnicas de bioensayo, se desprenden resultados conflictivos. Por ese motivo, son necesarias quizá nuevas investigaciones que aborden el estudio de esa posible asociación mediante el empleo de nuevos marcadores biológicos. En este sentido, recientemente hemos descrito la presencia de proteínas lácteas en las secreciones mamarias en torno al 50% de pacientes pre o postmenopáusicas con cáncer de mama. Así pues, teniendo en cuenta que la presencia de ese tipo de secreciones mamarias está asociada, como ya hemos comentado, a un aumento de la respuesta de PRL a la estimulación con TRH en mujeres no lactantes normales o con enfermedades benignas de la mama,^{38, 39} podemos especular que una situación similar puede ocurrir en un grupo significativo de mujeres con cáncer de mama. Sin embargo, ese supuesto probablemente no sería suficiente para justificar la existencia de un grupo de tumores mamarios con un patrón específico de

respuesta hormonal. Ya que la acción de la PRL sobre todo tejido mamario ha de ser necesariamente mediada por receptores específicos de membrana.¹²²

Diversos autores han descrito la existencia de receptores de PRL (PRL-R) en torno al 50% de los carcinomas mamarios humanos.^{123, 124, 125, 126} Pero la presencia de estos receptores hormonales no implica automáticamente sensibilidad a la PRL. Así, por ejemplo, se ha demostrado que no todos los tumores con PRL-R+ responden a la PRL con un aumento de la síntesis de DNA.¹²⁷ Por ello se ha propuesto que la determinación en los tumores mamarios de determinadas proteínas inducidas por la PRL podría representar una señal más óptima de sensibilidad a la hormona que la mera existencia de PRL-R.^{128, 129} En este sentido, y teniendo en cuenta que la PRL desempeña un papel primordial en la transcripción genética de las proteínas lácteas en el tejido mamario,⁶ consideramos que por razón doble el análisis de la composición proteica de las secreciones mamarias puede ser una herramienta útil para futuras investigaciones sobre el cáncer de mama.

En esta línea, otro aspecto a investigar en el futuro es si las mujeres no lactantes normales o con patología mamaria benigna, y con proteínas lácteas en sus secreciones mamarias, pueden tener un mayor riesgo de desarrollar carcinoma mamario o al menos un tipo de neoplasia en la que, de alguna forma, pueda estar involucrada la PRL. En este sentido, aunque un estudio prospectivo que ya está en marcha nos impide de momento derivar conclusiones definitivas a ese respecto, sí hemos podido comprobar, en mujeres premenopáusicas no lactantes y con ese tipo de secreciones (tipo II), una incidencia mayor de los patrones parenquimatosos mamográficos de riesgo (P2 y Dy) en relación a la población general.¹³⁰

Finalmente, otra área de posible interés para futuras investigaciones sobre el papel de la PRL en el cáncer de mama, es el de la posible producción ectópica de la hormona por el propio tejido tumoral. Aspecto que ya se ha demostrado a nivel proteico¹³¹ y más recientemente también a nivel genético en carcinomas mamarios humanos,¹³² pero cuya significación fisiopatológica es aún desconocida.

CONCLUSIONES

A pesar de que el comportamiento de la PRL, tanto en patología mamaria benigna como maligna, ha

sido extensamente estudiado desde diferentes puntos de vista, la posible implicación de la hormona en la fisiopatología de esos procesos es todavía controvertida. Pero recientes estudios indican que una alteración en la secreción de la hormona puede estar relacionada con ciertos tipos de enfermedades benignas de la mama, así como con determinados subgrupos de carcinomas mamarios. Pudiendo ello significar, en cada caso, un diferente comportamiento biológico. Por otra parte, serán necesarias futuras investigaciones encaminadas a evaluar la utilidad de determinados marcadores biológicos de sensibilidad tisular a la PRL con el fin de identificar aquellas entidades patológicas que presenten un patrón específico de respuesta hormonal.

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue revisar los estudios clínicos sobre el posible papel de la prolactina (PRL) en la fisiopatología de la enfermedad mamaria benigna y el cáncer de mama. En la actualidad, los resultados descritos sobre la significación de las concentraciones basales séricas de la PRL en ambas condiciones son conflictivos. Sin embargo, otros estudios describen la existencia de una alteración en la regulación central de la secreción de PRL asociada con determinados tipos de enfermedades mamarias benignas, así como una alteración perioroperatoria de la secreción de la hormona en algunos grupos de pacientes con carcinomas mamarios. Por otra parte, se ha descrito la presencia de elevadas concentraciones de PRL en las secreciones mamarias de mujeres afectas de ciertos procesos patológicos, a pesar de tener concentraciones séricas normales de esta hormona pituitaria. Además también se ha detectado la existencia de diferentes formas moleculares de la hormona en esos 2 medios biológicos. Finalmente, existen datos que sugieren la posibilidad de utilizar determinadas proteínas inducidas por la PRL como marcadores biológicos de la sensibilidad del tejido mamario patológico a la hormona.

REFERENCIAS

1. Bewley TA, Li CH. Sequence comparison of human pituitary growth hormone, human chorionic somatotropin and ovine pituitary lactogenic hormone. *Experientia* 1971; 27: 1368-1371.
2. Niall HD, Hogan M, Sauer R, Rosenblume IY, Greenwood FC. Sequences of pituitary and placental lactogenic growth hormone: Evolution from a primordial peptide by gene duplication. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 866-869.
3. Yasuda A, Yamaguchi K, Papkoff H, Yokoo Y, Kawachi H. The complete amino acid sequence of growth hormone from sea turtle (*Chelonia mydas*). *Gen Comp Endocrinol* 1989; 73: 242-251.
4. Frantz AG, Kleinberg DL. Prolactin: Evidence that it is separate from growth hormone in human blood. *Science* 1970; 170: 745-747.
5. Friesen HG. The discover of human prolactin: A very personal account. *Clin Invest Med* 1995; 18: 66-77.
6. Topper YJ, Freeman CS. Multiple hormone interactions in the developmental biology of the mammary gland. *Physiol Rev* 1989; 60: 1049-1106.
7. Robin C. Endocrinological aspects of breast physiology. En: Angeli A, Bradlow HL, Dogliotti L, editores. *Endocrinology of cystic breast disease*. New York: Raven Press, 1983: 25-34.
8. Shiu RPC, Friesen HC. Mechanism of action of prolactin in the control of mammary gland function. *Annu Rev Physiol* 1980; 42: 83-93.
9. Halbreich U, Assael M, Ben-David M, Bornstein R. Serum prolactin in women with premenopausal syndrome. *Lancet* 1976; ii: 654.
10. Cole EN, Sellwood RA, England PC, Griffiths K. Serum prolactin concentrations in benign breast disease through the menstrual cycle. *Eur J Cancer* 1977; 13: 597-603.
11. Watt-Boolsen S, Anderson AN, Bichert-Toft M. Serum prolactin and estradiol levels in women with cyclical mastalgia. *Horm Metab Res* 1981; 13: 700-702.
12. Walsh PV, McDiken IW, Bulbrook RD, Moore JW, Taylor WH, George WD. Serum oestradiol-17 β and prolactin concentrations during the luteal phase in women with benign breast disease. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20: 1345-1351.
13. Mansel RE, Preece PE, Hughes LE. A double blind trial of prolactin inhibitor bromocriptine in painful benign breast disease. *Br J Surg* 1978; 65: 724-727.
14. Gollinger RC, Krebs J, Fisher ER, Danowski TS. Hormones and the pathophysiology of fibrocystic mastopathy: Elevated luteinizing hormone levels. *Surgery* 1978; 84: 215-221.
15. Sitruk-Ware R, Sterkers N, Mauvais-Jarvis P. Benign breast disease I: Hormonal investigation. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 457-460.
16. Bahu RM, Mangkornkanok-Mark M, Albertson D, Fors E, Monteni A, Battifora H. Detection of alpha-lactalbumin in breast lesions and relationship to estrogen receptors and serum prolactin. *Cancer* 1980; 46: 1775-1780.
17. Mancini A, Di Prieto C, De Marinis L et al. Endocrine evaluation of patients with benign lumps of the breast. *Cancer Detect Prev* 1992; 16: 27-30.
18. Fujimoto VY, Clifton DK, Cohen NL, Soules MR. Variability of serum prolactin and progesterone levels in normal women: The relevance of single hormone measurements in the clinical setting. *Obst Gynecol* 1990; 76: 71-78.
19. Tarquini B, Gheri R, Romano S et al. Circadian mesorhyperprolactinemia in fibrocystic mastopathy. *Am J Med* 1979; 66: 229.

20. Peters F, Schuth W, Scheurinch B, Breckwoldt M. Serum prolactin levels in patients with fibrocystic breast disease. *Obst Gynecol* 1984; 64: 381-385.
21. Ayers JWT, Gidwani GP. The «luteal breast»: Hormonal and sonographic investigation of benign disease in patients with cyclic mastalgia. *Fertility and Sterility* 1983; 40: 779-784.
22. Kumar S, Mansel RE, Hughes LE et al. Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone stimulation and dopaminergic inhibition in benign breast disease. *Cancer* 1984; 53: 1311-1315.
23. Watt-Boolsen S, Eskildsen PC, Blaehr H. Release of prolactin, thyrotropin and growth hormone in women with cyclical mastalgia and fibrocystic disease of the breast. *Cancer* 1985; 56: 500-502.
24. Parlati E, Travaglini A, Liberale I, Menini E, Dell'Acqua S. Hormonal profile in benign breast disease. *Endocrine status of cyclical mastalgia patients. J Endocrinol Invest* 1988; 11: 679-683.
25. Vizoso F, Allende MT, García-Muñiz JL, Alexandre E, Fueyo A, Ruibal A. Serum prolactin levels in women with gross cystic disease. *Int J Biol Markers* 1992; 7: 225-229.
26. Kumar S, Mansel RE, Jasani B. Presence and possible significance of immunohistochemically demonstrable prolactin in breast apocrine metaplasia. *Br J Cancer* 1987; 55: 307-309.
27. Miller WR, Dixon JM, Scott WN, Forrest APM. Classification of human breast cysts according to electrolyte and androgen conjugate composition. *Clin Oncol* 1983; 9: 227-232.
28. Dogliotti L, Orlandi F, Torta M et al. Cations and dehydroepiandrosterone-sulphate in cyst fluid of pre and menopausal patients with gross cystic disease of the breast. Evidence for the existence of subpopulations. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 1301-1307.
29. Molina R, Ballesta AM, Casals E et al. Value of biochemical examination of cyst fluid in the classification of mammary fibrocystic disease. *Prot Biol Fluids* 1988; 32: 851-854.
30. Beccati D, Grilli N, Schincaglia P et al. Apocrine cells in breast cyst fluid and their relationship to cyst type: A morphometric study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 597-602.
31. Angeli A, Bradlow HL, Bodian CA, Chasalow FI, Dogliotti L, Haagensen DE. Criteria for classifying breast cyst fluids. *Ann NY Acad Sci* 1990; 586: 49-52.
32. Vizoso F, Fueyo A, Allende MT, Fernández J, García-Morán M, Ruibal A. Evaluation of human breast cysts according to their biochemical and hormonal composition, and citologic examination. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16: 209-214.
33. Vizoso F. Comportamiento evolutivo de los tipos de quiste en mujeres afectas de enfermedad macroquística de la mama. *Rev Senología y Patol Mam* 1993; 6: 69-76.
34. Fernández-Cid A. Tratamiento de los macroquistes mamarios. *Rev Senología y Patol Mam* 1989; 2: 189-191.
35. Vizoso F, Andicoechea A, Rodríguez JC et al. Niveles séricos de LH y FSH en mujeres con enfermedad macroquística de la mama. *Rev Senología y Patol Mam* 1994; 7: 160-164.
36. Vizoso F, Díez-Itza I, Sánchez LM, Tuya AF, Ruibal A, López-Otín C. Relationship between prolactin levels and composition of breast secretions in nonlactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 525-529.
37. Sánchez LM, Vizoso F, Díez-Itza I, López-Otín C. Identification of the major protein components in breast secretions from women with benign and malignant breast diseases. *Cancer Res* 1992; 52: 95-100.
38. Vizoso F, Sánchez LM, Díez-Itza I, Lamelas ML, López-Otín C. Factors affecting protein composition of breast secretions from nonlactating women. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 23: 251-258.
39. Vizoso F. Proteínas de secreción asociadas al cáncer de mama. *Biorreguladores* 1995; 4: 31-43.
40. Di Carlo R, Muccioli G, Bellusi, Mussa A. Presence and characterization of prolactin receptors in human benign breast tumors. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20: 635-641.
41. Markoff E, Lee DW. Glycosylated prolactin is a major circulating variant in human serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1102-1106.
42. Sinha YN, Jacobsen BP. Structural and immunological evidence for small molecular weight («21K») variant of prolactin. *Endocrinology* 1988; 123: 1364-1370.
43. Fukuoka H, Hamamoto R, Higurashi M. Heterogeneity of serum and amniotic fluid prolactin fluid prolactin in human. *Horm Res* 1991; 35 (Supl 1): 58-63.
44. Fonseca ME, Ochoa R, Morán C, Zárate A. Variations in the molecular forms of prolactin during the menstrual cycle, pregnancy and lactation. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 907-912.
45. Rogol AD, Rosen SW. Prolactin of apparent large molecular size: The major immunoreactive prolactin in plasma of a patient with a pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 717-717.
46. Wortsman J, Carlson HE, Malarkey WB. Macroprolactinemia as the cause of elevated serum prolactin in men. *Am J Med* 1989; 86: 704-706.
47. Bordiu E, Charro Salgado A. Molecular heterogeneity of serum prolactin in women with fibrocystic disease and breast cancer. *J Gynaec Endocrin* 1986; 2: 11-16.
48. Peillon F, Vicenns M, Cesselin F, Doumith R, Mowszowicz I. Exaggerated prolactin response of thyrotropin releasing hormone in women with anovulatory cycles: Possible role of endogenous estrogens and effect of bromocriptine. *Fertil Steril* 1982; 37: 530-535.
49. Dogliotti L, Orlandi F, Angeli A. The endocrine basis of benign breast disorders. *World Surg* 1989; 13: 674-679.
50. Bradlow HL, Schwartz MK, Fleisher M et al. Accumulation of hormones in breast cyst fluid. *J Clin Endocrinol Met* 1979; 49: 778-820.
51. Allende MT, Vizoso F, Mosquera E, Fernández M, Fernández B, Ruibal A. Different immunoreactivity between cyst fluid and serum prolactin in women with cystic breast disease. *Int J Biol Markers* 1991; 6: 199-200.
52. Szamel I, Budai B, Daubner K et al. A nagycisztas mastopathia cisztafolyadekanak hormonalis es biokemiai jellemzese. *Orv Hetil* 1994; 135: 907-911.
53. Melis G, Guarnieri G, Paoletti A et al. Clinical significance of hormonal evaluation in peripheral blood and in breast cyst fluid of women with benign breast disease. En: Angeli A, editor. *Endocrinology of cystic breast disease*. New York: Raven Press, 1983: 101-112.
54. Angeli A, Dogliotti L, Agrimonti F, Faggiuolo R, Cavallo R, Tibo A. Thyroid hormone levels in human breast cyst fluid. *Acta Endocrinol* 1984; 107: 230-236.

55. Abney TO, Teran AZ, Mahesh VB, Mullins WB, Greenblatt RB. Fibrocystic breast disease: The significance of β -human chorionic gonadotropin and other polypeptides in breast cyst fluid. *Fertil Steril* 1988; 49: 638-643.
56. Schurz B, Schön HJ, Wenzl R et al. Breast cyst fluid concentrations of beta-endorphin, steroids and gonadotrophins in premenopausal women with gross cystic disease. *Maturitas* 1991; 13: 123-128.
57. Rose DP, Berke B, Cohen LA, Lahti HA. A comparison of serum and breast duct fluid-immunoassayable prolactin and growth hormone with bioassayable lactogenic hormones in healthy women and patients with cystic breast disease. *Cancer* 1987; 60: 2761-2765.
58. Angeli A, Boccuzzi G, Agrimonti F, Brignardello E, Barbadoro E, Dogliotti L. Correlation between levels of dehydroepiandrosterone-sulphate and prolactin in human breast cyst fluid. *Tumori* 1982; 68: 393-396.
59. Suárez B, Vizoso F, Allende MT et al. Active androgens in breast cyst fluids. *Int J Biol Markers* 1992; 7: 263-264.
60. Bassi F, Giusti G, Borsi L et al. Plasma androgens in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 6: 5-11.
61. Raju U, Banerjee S, Levitz M et al. Correlation of concentrations of estriol-3-sulphate with those of potassium and sodium in human breast cyst fluid. *Steroids* 1985; 54: 341-346.
62. Secreto G, Recchione C, Balleri P et al. Accumulation of active androgens in breast cyst fluids. *Eur J Cancer* 1991; 27: 44-47.
63. Brennan MJ, Brulbook RD, Deshpande N, Wang DY, Hayward JL. Urinary and plasma androgens in benign breast disease. *Lancet* 1973; 1: 1076-1079.
64. England PC, Sellwood RA, Knyba RE, Irvine JDB. Serum androgen levels and the menstrual cycle in women with benign or malignant breast disease. *Clin Oncol* 1981; 7: 213-219.
65. Abul-Hajj YJ, Iverson R, Kiang DT. Aromatization of androgens by human breast cancer. *Steroids* 1979; 33: 205-222.
66. Perel E, Wilkins D, Killinger DW. The conversion of androsterone to estrone, estradiol, and testosterone in breast tissue. *J Steroid Biochem* 1980; 13: 89-94.
67. Perel E, Stolee KJ, Kharlip ME, Blackstein ME, Killinger DW. Androstenedione metabolism in epithelial cells derived from early-lactation human milk. *Steroids* 1984; 42: 389-399.
68. Killinger DW, Strutt BJ, Roncari DA, Khalil MW. Estrone formation from dehydroepiandrosterone in cultured human breast adipose stromal cells. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1995; 52: 195-201.
69. Sánchez LM, Vizoso F, Allende MT, Ruibal A, López-Otín C. Quantification and molecular analysis of cathepsin D in breast cyst fluids. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 828-832.
70. Vizoso F, Fueyo A, Allende MT, Ruibal A. Niveles de estriol en el líquido quístico de mujeres afectas de enfermedad quística mamaria. *Rev Clin Esp* 1990; 186: 191.
71. Wynder EL, Hill P. Prolactin, oestrogens, and lipids in breast fluid. *Lancet* 1977; ii: 840.
72. Miller WR, Hawkins RA, Creel RJ, Forrest AMP. Oestrogen in breast fluid. *Lancet* 1977; 2: 1179.
73. Wynder EL, Hill P, Laakso K, Littner R, Kettunen KL. Breast secretion in Finnish women; a metabolic epidemiologic study. *Cancer* 1981; 47: 1444-1450.
74. Rose DP, Boyar AP, Kettunen K. Diet, serum, breast fluid growth hormone, and prolactin levels in normal premenopausal Finnish and American women. *Nutr Cancer* 1988; 11: 179-187.
75. Rose DP, Lahti H, Laakso K, Kettunen KL, Wynders EL. Serum and breast duct fluid prolactin and estrogen levels in healthy Finnish and American women and patients with fibrocystic disease. *Cancer* 1986; 57: 1550-1554.
76. Bichert-Toft M, Anderson AN, Henriksen OB, Myging T. Treatment of mastalgia with bromocriptine: A double blind crossover study. *Br Med J* 1979; 1: 237.
77. Mansel RE, Preece PE, Hughes LE. Treatment of cyclical breast pain with bromocriptine. *Scott Med J* 1980; 25: 567-570.
78. Rose DP. Hormones and growth factors in nipple aspirates from normal women and benign breast disease patients. *Cancer Detect Prev* 1992; 16: 43-51.
79. Welsch CW, Nagasawa H. Prolactin and murine mammary tumorigenesis: A review. *Cancer Res* 1977; 37: 951-963.
80. Ohgo S, Kato V, Chichara K, Imura H. Plasma prolactin responses to thyrotropin releasing hormone in patients with breast cancer. *Cancer* 1976; 37: 1412-1416.
81. Aldinger KA, Schulz PN, Blumenschein GR, Samaan NA. Thyroid stimulating hormone and prolactin levels in breast cancer. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1638-1641.
82. Rose DP, Pruitt BT. Plasma prolactin levels in patients with breast cancer. *Cancer* 1981; 48: 2687-2691.
83. Franks S, Raphs DNL, Seagrott V, Jacobs HS. Prolactin concentrations in patients with breast cancer. *Br Med J* 1974; 4: 320-321.
84. Kwa HG, Engelsman E, DeJong-Bakker M, Cleton FJ. Plasma prolactin in human breast cancer. *Lancet* 1974; ii: 433-434.
85. Jones MK, Ramsay ID, Booth M, Collins WO. Hormone concentrations in postmenopausal patients with breast cancer. *Clin Oncol* 1977; 3: 177-181.
86. Iturburu IM, López de Tejada I, Jiménez E, Goicoechea JI, Méndez JJ. Niveles plasmáticos de prolactina en mujeres con cáncer mamario. *Cirugía Española* 1985; 39: 593-598.
87. Henderson BE, Gerkins V, Rosario I, Casagrande J, Pike MC. Elevated serum levels of estrogen and prolactin in daughters of patients with breast cancer. *N Engl J Med* 1975; 293: 790-795.
88. Kwa HG, Cleton F, Bulbrook D, Wang DY, Hayward JL. Plasma prolactin levels and breast cancer: Relation to parity, weight, height and age at first birth. *Int J Cancer* 1981; 28: 31-34.
89. Levine PA, Malarkey WB. Daughters of women with breast cancer have elevated mean 24-hour prolactin (PRL) levels and a partial resistance of PRL to dopamine suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 179-183.
90. Wang DY, De Stavola BL, Bulbrook RD et al. 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: 1225-1231.
91. Wang DY, De Stavola BL, Bulbrook RD et al. The relationship between blood prolactin levels and risk of breast cancer in premenopausal women. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 1541-1548.

92. Ingram DM, Nottage EM, Roberts AN. Prolactin and breast cancer risk. *Med J Aust* 1990; 153: 469-473.
93. Carlson HE, Wasser HL, Levin SR et al. Prolactin stimulation by meals is related to protein content. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 334-338.
94. Anderson E, Morten H, Wang DY, Burns P, Birch J, Howell A. Serum bioactive lactogenic hormone levels in women with familial breast cancer and their relatives. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1719-1725.
95. Love RR, Rose DR, Surawicz TS, Newcomb PA. Prolactin and growth hormone levels in premenopausal women with breast cancer and healthy women with a strong family history of breast cancer. *Cancer* 1991; 68: 1401-1405.
96. Gray GE, Pike MC, Henderson BE. Dietary fat and plasma prolactin. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1160-1162.
97. Ingram DM, Bennett FC, Willcox D, De Klerk N. Effect of low-fat diet on female sex hormones levels. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1225-1229.
98. Hagerty MA, Howie BJ, Tan S, Shultz TD. Effect of low and high-fat intakes on hormonal milieu of premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 653-659.
99. Yu MC, Gerkins VR, Henderson BE, Brown JB, Pike MC. Elevated levels of prolactin in nulliparous women. *Br J Cancer* 1981; 43: 826-831.
100. Musey VC, Collins DC, Musey PI, Martino-Saltzman D, Preedy JRK. Long-term effect of a pregnancy on the secretion of prolactin. *N Engl J Med* 1987; 316: 229-234.
101. Kwa HG, Cleton F, Wang DY et al. A prospective study of plasma prolactin levels and subsequent risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1981; 28: 673-676.
102. 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.
103. Wang DY, De Stavola BL, Bulbrook RD et al. Relationship of blood prolactin levels and the risk of subsequent breast cancer. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 214-221.
104. Tanaka T, Shiu RPC, Gout PW, Beer CT, Noble RL, Friesen HG. A new sensitive and specific bioassay for lactogenic hormones: Measurement of prolactin and growth hormone in human serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1058-1063.
105. Love RR, Rose DP. Elevated bioactive prolactin in women at risk for familial breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 1553-1554.
106. Maddox PR, Jones DL, Mansel RE. Prolactin and totalactogenic hormone measured by microbioassay and immunoassay in breast cancer. *Br J Cancer* 1992; 65: 456-460.
107. Bhatavdekar JM, Trivedi SN, Shah NG et al. Comparison of prolactin, CA 15-3 and TPA in breast carcinomas. *Int J Biol Markers* 1989; 4: 150-156.
108. Bhatavdekar JM, Shah NG, Balar DB et al. Plasma prolactin as an indicator of disease progression in advanced breast cancer. *Cancer* 1990; 65: 2028-2032.
109. Goettler DM, Levin L, Chey WY. Postprandial 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: 22-29.
110. Bhatavdekar JM, Patel DD, Sherbert GV et al. Prognostic significance of plasma prolactin in breast cancer: Comparison with the expression of c erb B-2 oncoprotein. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19: 409-413.
111. Wang DY, Hampson S, Kwa HG et al. Serum prolactin levels in women with breast cancer and their relationship to survival. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 487-492.
112. Bhatavdekar JM, Patel DD, Karelia NH et al. Tumor markers in patients with advanced breast cancer as prognosticators: A preliminary study. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30: 293-297.
113. Anderson E, Fergusson JE, Morten H, Shalet SM, Robinson EL, Howell A. Serum immunoreactive and bioactive lactogenic hormones in advanced breast cancer patients treated with bromocriptine and octreotide. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 209-217.
114. Fentiman IS, Brame K, Chaudary MA, Camplejohn RS, Wang DY, Millis RR. Perioperative bromocriptine adjuvant treatment for operable breast cancer. *Lancet* 1988; 1: 609-610.
115. Bhatavdekar JM, Patel DD, Karelia NH, Shah NG, Ghosh N, Vora HH. Can plasma prolactin predict tamoxifen resistance in patients with advanced breast cancer? *Eur J Surg Oncol* 1994; 20: 118-121.
116. Holtkamp W, Osterloh B, Rauscheker H, Nagel GA. Mastectomy stimulates prolactin release in breast cancer patients. *Anticancer Res* 1986; 6: 725-728.
117. Barni S, Lissoni P, Paolorossi F et al. Effects of radical mastectomy on prolactin blood levels in patients with breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 1141-1145.
118. Lissoni P, Sormani AL, Tancini G et al. Postoperative hyperprolactinemia and early recurrence rate in breast cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26: 953-956.
119. Barni S, Lissoni P, Mandelli D et al. Relation between surgery-induced prolactin increase and the menstrual cycle phase at time of surgery in premenopausal breast cancer. *Int J Biol Markers* 1991; 6: 103-106.
120. Barni S, Lissoni P, Brivio F et al. Serum levels on insulin-like growth factor-I in operable breast cancer in relation to the main prognostic variables and their perioperative changes in relation to those of prolactin. *Tumori* 1994; 80: 212-215.
121. Artega CL, Osborne CK. Growth inhibition of human breast cancer cells *in vitro* with an antibody against the type I somatomedin receptor. *Cancer Res* 1989; 49: 6237-6241.
122. Kelly PA, Djiane J, Katoh M et al. The interaction of prolactin with its receptors in target tissues and its mechanism of action. *Recent Progr Horm Res* 1984; 40: 379-436.
123. Holdaway IM, Friesen HG. Hormone binding by human mammary carcinoma. *Cancer Res* 1977; 37: 1946-1952.
124. Partridge RK, Hahnel R. Prolactin receptors in human breast carcinoma. *Cancer* 1979; 643-646.
125. Turcot Lemay L, Kelly PA. Prolactin receptors in human breast tumors. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68: 381-383.
126. Bonnetterre J, Peyrat JP, Vandewalle B, Beuscart R, Vie MC, Cappelaere P. Prolactin receptors in human breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982; 18: 1157-1162.
127. Peyrat JP, Djiane J, Bonnetterre J et al. Stimulation of DNA synthesis by prolactin in human breast tumor explants. Relation to prolactin receptors. *Anticancer Res* 1984; 4: 257-262.

128. Bonnetterre 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: 977-981.
129. Myal Y, Robinson DB, Iwasio B, Tsuyuki D, Wong P, Shiu RP. The prolactin-inducible protein (PIP/GCDFP) gene: Cloning, structure and regulation. *Mol Cell Endocrinol* 1991; 80: 165-175.
130. Vizoso F, Lamelas ML, Guinea O et al. Relación entre parénquima mamográfico y actividad secretora del epitelio mamario en mujeres premenopáusicas no lactantes. *Rev Senología y Patol Mam* 1993; 6: 165-173.
131. Larrad A, Esquifino A, López M, Díez-Nau D, Ruiz A, Zapatero JL. Síntesis de prolactina por el carcinoma de mama humano en cultivo. *Cirugía Española* 1986; 40: 109-118.
132. Fields K, Kulig E, Lloyd RV. Detection of prolactin messenger RNA in mammary and other normal and neoplastic tissues by polimerase chain reaction. *Lab Invest* 1993; 68: 354-360.