

Modificaciones de la alfa₁-antitripsina sérica en enfermedades benignas y malignas de la mama

J. Millán Núñez-Cortés y A. Senra Varela

*Cátedra de Patología General y Propedéutica Clínica (Prof. A. Senra).
Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz*

Se ha realizado un estudio prospectivo en 53 enfermas con cáncer de mama, 15 pacientes con displasias mamarias y 109 personas sanas, consideradas como grupo control.

Las cifras medias encontradas de alfa₁-antitripsina en suero fueron: grupo control 384,50 ± 96,25 mg/dl, displasias mamarias 561,7 ± 88,86 mg/dl y cáncer de mama 633,73 ± 293,13 mg/dl. Las diferencias encontradas fueron significativas entre las enfermas con cáncer de mama y las personas sanas ($p < 0,0005$) así como entre estas últimas y las pacientes con displasias mamarias ($p < 0,0005$). No existían diferencias entre las enfermas con displasias de mama y las portadoras de carcinoma de mama. Estos resultados sugieren que la alfa₁-antitripsina se comporta como un marcador biológico y que puede ser útil en el diagnóstico de la enfermedad cancerosa.

Changes of serum alpha₁-antitrypsin in benign and malignant diseases of the breast

Serum alpha₁-antitrypsin levels have been prospectively studied in 53 female patients with breast cancer, 15 with breast dysplasia, and 109 healthy controls. Mean serum alpha₁-antitrypsin levels were as follows: controls, 384,5 ± 96,25 mg/dl, breast dysplasia, 561,7 ± 88,86 mg/dl, and breast cancer, 633,73 ± 293,13 mg/dl. Significant differences ($p < 0,0005$), existed between dysplasia and breast cancer patients and healthy controls. There were no differences between dysplasia and breast cancer patients. The results suggest that serum alpha₁-antitrypsin behaves as a biological marker that may be useful for the diagnosis of malignant diseases of the breast.

Med Clín (Barc) 1984; 82: 347-348.

Correspondencia: Dr. J. Millán Núñez. Cátedra de Patología General. Facultad de Medicina. Cádiz
Manuscrito aceptado el 5-7-1983.

Uno de los factores condicionantes del crecimiento invasivo tumoral es la actividad proteolítica de las células cancerosas, demostrada en los últimos años¹⁻⁶ y una de las vías para poder estudiarla es evaluar la actividad antiproteásica del suero.

El principal inhibidor de proteasas en el suero es la alfa₁-antitripsina y en ella reside el 90 % de la capacidad de inhibición de la tripsina (TIC) en el suero⁷⁻⁹. En un trabajo previo¹⁰ hemos demostrado que la capacidad de inhibición de la tripsina del suero se correlaciona muy bien con la cantidad total de células tumorales, en los tumores experimentales.

Se han descrito niveles elevados de alfa₁-antitripsina en el cáncer de pulmón¹¹, hepatocarcinoma^{12,13}, tumores del seno endodérmico^{14,15}, cáncer de colon y recto¹⁶, carcinoma de cervix¹⁷ y leucemias crónicas¹⁸.

En este trabajo estudiamos las modificaciones que se presentan en la concentración sérica de alfa₁-antitripsina en enfermas con cáncer de mama y comparamos las cifras encontradas con las de personas sanas así como de mujeres con displasia mamaria bilateral, con el fin de valorar si esta prueba nos puede ser útil en el diagnóstico y, por otra parte, si existen diferencias entre las enfermas con patología mamaria benigna o maligna, problema que, desde el punto de vista clínico, se presenta con frecuencia.

Material y método

Hemos estudiado de forma prospectiva una población de 68 enfermas con patología mamaria que, una vez confirmado el diagnóstico histológico, resultaron ser 53 portadoras de un tumor maligno y 15 de una displasia mamaria. Paralelamente se ha estudiado un grupo de 109 personas sanas que se consideró como grupo control.

A todas las mujeres, en la primera consulta hospitalaria y previamente al diagnóstico histológico, se extrajeron 5 ml de sangre que eran centrifugados para la obtención del suero; a continuación se realizaba la determinación, con lectura de los resultados a las 48 horas.

La técnica utilizada para la determinación de alfa₁-antitripsina ha sido la de inmunodifusión radial, según técnica de Mancini et al¹⁹ con discos M-Partigen (Instituto Behring) y los resultados se expresaron en mg/dl.

Se han comparado los resultados encontrados en los tres grupos estudiados mediante la prueba de la t de Student y se ha obtenido el valor de p para conocer la significación estadística de la diferencia.

Resultados

El valor medio de alfa₁-antitripsina sérica encontrado en las personas normales, libres de tumor y de otras enfermedades detectables, utilizados como grupo control fue 384,50 ± 96,25 mg/dl.

Las enfermas con displasias mamarias presentaron una cifra media de 561,7 ± 88,86 mg/dl, lo que mostraba un valor de p con alta significación estadística (p < 0,0005); al compararlo con el grupo control.

Asimismo, las enfermas con cáncer de mama presentaron una elevación manifiesta de la tasa sérica de alfa₁-antitripsina, con un valor medio de 633,73 ± 293,13 mg/dl, con una diferencia estadísticamente muy significativa con respecto al grupo control (p < 0,0005); sin embargo, no existía diferencia entre las cifras encontradas en este grupo tumoral y el grupo de enfermas con displasia mamaria, si bien la elevación de la alfa₁-antitripsina sérica era mayor en las enfermas cancerosas.

La representación gráfica de las cifras medias encontradas, con la significación estadística de las diferencias, se puede observar en la figura 1.

Discusión

El desarrollo de los marcadores biológicos del cáncer ha tenido su base en la demostración de hormonas, enzimas o antígenos encontrados en las enfermas cancerosas, ya sean productos de reacción del huésped o productos ectópicos o eutópicos secretados para el propio tumor, antígenos de membrana, antígenos nucleares o citoplasmáticos o receptores. La utilización de las pruebas de laboratorio en el diagnóstico del cáncer tiene su aplicación en el diagnóstico positivo de la enfermedad, en el despistaje de la misma como factor pronóstico y de monitorización de evolución y respuesta, así como en el establecimiento del estadio clínico del proceso. Actualmente los problemas derivados de su utilización son: especificidad, sensibilidad, control de calidad de los métodos de determinación y encontrar nuevos marcadores²⁰.

En el estudio comparativo que hemos realizado se han evidenciado diferencias entre las cifras de alfa₁-antitripsina encontradas en las personas normales y las

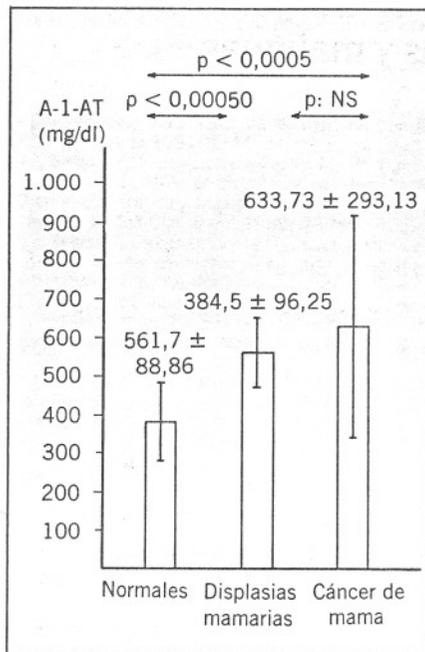


Fig. 1. Alfa₁-antitripsina en las distintas poblaciones estudiadas y significación de las diferencias.

de enfermas cancerosas o con displasias mamarias.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los casos de cáncer de mama y de displasias mamarias, por lo que no parece de utilidad para el diagnóstico diferencial de estos procesos. No obstante, las cifras encontradas en el cáncer de mama han sido algo superiores a las halladas en las enfermas con displasias mamarias.

Los valores de alfa₁-antitripsina, que se han detectado podrían ser la consecuencia de una elevación reactiva, dado que la alfa₁-antitripsina es un reactante de fase aguda. En esta vía, se puede esperar que la alfa₁-antitripsina, a causa de su actividad antiproteásica, juegue un papel importante en el mecanismo defensivo natural del organismo contra el crecimiento tumoral.

Nuestros resultados sugieren que los niveles séricos elevados de alfa₁-antitripsina son útiles como prueba de laboratorio en el diagnóstico de las enfermas con cáncer de mama y puede discriminar entre éstas y las personas sanas. De acuerdo con Herberman²¹ y Newlands²² la elevación de alfa₁-antitripsina es un dato que reúne algunas de las condiciones para ser considerado como un marcador biológico: a) buena estabilidad en la muestra del suero; b) buena correlación con la masa tumoral; c) diferencias significativas entre pacientes tumorales y personas sanas; d) alta especificidad, y e) alta sensibilidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Koono M, Ushijima K, Hayashi H. Studies on the mechanisms of invasion in cancer. III. Purification of a neutral protease of rat ascites hepatoma cell associated with production of chemotactic factor for cancer cells. *Int J Cancer* 1974; 13: 105-110.
2. Koono M, Katsuya H, Hayashi H. Studies on the mechanisms of invasion in cancer. IV. A factor associated with release of neutral protease of tumor cells. *Int J Cancer* 1974; 13: 334-338.
3. Ozaki T. The role of cancer cell protease in invasion of rat ascites hepatoma AH 109 A cells with special references to pulmonary metastasis of subcutaneously transplanted cells. *Kumamoto Med J* 1971; 24: 39-42.
4. Hornebecks W, Robert L. Elastase-like enzymes in aortas and human breast carcinomas: quantitative variations with age and pathology. *Adv Exp Med Biol* 1977; 79: 145-148.
5. Whur P, Payne NE, Koppel H. Effect of protease and protease inhibitors on the adhesion of Ehrlich ascites tumor cells to plastic. *Exp Cell Res* 1974; 86: 422-424.
6. Kuettnner KE, Soble L, Croxson RL, Marczyńska B, Hiti J, Harper E. Tumor cell collagenase and its inhibition by a cartilage-derived protease inhibitor. *Science* 1977; 196: 653-658.
7. Jacobsson K. Studies on fibrinogen. II. Studies on the trypsin and plasmin inhibitors in human blood serum. *Scand J Clin Lab Invest (suppl)* 1955; 14: 57-65.
8. Eriksson S. Studies in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand (Suppl)* 1965; 177: 1-140.
9. Schultze HE, Heide K, Haupt H. Alpha-1-antitrypsin ans humanserum. *Klin Wochenschr* 1962; 40: 427-432.
10. Millán Núñez-Cortés J, Senra Varela A, Espinós Pérez D. Estudio de la actividad antitripsica local en el animal con cáncer inducido. *Rev Iberoam Invest Clin* 1982; 1: 43-47.
11. Harris CC, Primack A, Cohen MH. Elevated alpha-1-antitrypsin serum levels in lung cancer patients. *Cancer* 1974; 34: 280-283.
12. Hiramatsu S, Kojima J, Okada TT, Inai S, Ohmori K. The serum protein profile in chronic hepatitis, cirrhosis and liver cancer. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttgart)* 1976; 23: 177-180.
13. Theodoropoulos G, Archimandritis A, Tsomi A, Chloros G, Rigatos G y Angelopoulos B. Serum trypsin inhibitor capacity and alpha-1-antitrypsin levels in liver cirrhosis and hepatoma. *Acta hepatogastroenterol (Stuttgart)* 1979; 26: 195-201.
14. Talerman A, Haije WG, Baggerman L. Alpha-1-antitrypsin (A1AT) and alphafetoprotein (AFP) in sera of patients with germ-cell neoplasms: value as tumor markers in patients with endodermal sinus tumor (yolk sac tumor). *Int J Cancer* 1977; 19: 741-749.
15. Tsuchida Y, Kaneko M, Yokomori K, et al. Alphafetoprotein, prealbumin, albumin, alpha-1-antitrypsin and transferrin as diagnostic and therapeutic markers for endodermal sinus tumors. *J. Pediatr Surg* 1978; 13: 25-35.
16. Ward AM, Cooper EH, Turner R, Anderson JA, Neville AM. Acute-phase reactant protein profiles, an aid to monitoring large bowel cancer by CEA and serum enzymes. *Br J Cancer* 1977; 35: 170-177.
17. Latner AL, Turner GA, Lamin MM. Plasma alpha-1-antitrypsin levels in early and late carcinoma of the cervix. *Oncology* 1976; 33: 12-15.
18. Child JA, Roberts BE, Illingworth S, Cooper EH. Acute phase reactant proteins in chronic leukaemia. *Biomedicine* 1977; 27: 188-194.
19. Mancini G, Carbonara A, Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 1965; 2: 235-247.
20. Bagshawe KUICC. Conference on Clinical Oncology. Lausanne, 28-31 octubre 1981.
21. Herberman RB. Immunodiagnosis and its applicability for cancer screening. *Antibiot Chemother* 1978; 22: 59-72.
22. Newlands ES. Management of cancer patients. En Symington T, Williams AE, ed. *Cancer*. Edimburgo, Ed. Churchill Livinstone 1980.