

11217.
1
20j



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital de Ginecología y Obstetricia
"Luis Castelazo Ayala"

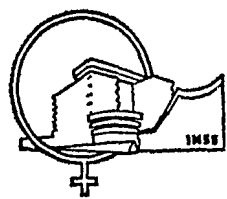
TITULO DEL TRABAJO: RECEPTORES DE ESTRADIOL Y
PROGESTERONA EN CANCER DE
MAMA.

[Handwritten signature]

TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener el Titulo de Especialista en:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

presenta

DRA. PALOMA DE LOURDES ACEVEDO FERNANDEZ



Aseores DR. ROMAN TORRES TRUJILLO
DRA. MARTHA MEDINA LOMELI

[Handwritten signatures]

México, D. F.

1987



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.

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	3
MATERIAL Y METODOS.....	10
RESULTADOS.....	13
DISCUSION.....	22
BIBLIOGRAFIA.....	26

RESUMEN:

Se estudiaron 84 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama desde el punto de vista clínico e histopatológico. En el tejido tumoral obtenido por la biopsia del tumor -- primario, se realizó cuantificación de receptores de estradiol y progesterona con la técnica de carbón cubierto con dextrán.

El estudio clínico reveló que el 50% de las pacientes fueron premenopáusicas y el resto postmenopáusicas.

El promedio de edad fue de 66.5 años con rango de 27 a 97 años.

La estirpe microscópica más frecuentemente reportada fue el carcinoma de los conductos en 79 de los casos (94.04%) y 5 casos (5.9%) al carcinoma lobulillar.

Las proteínas fueron cuantificadas por el método de Lowry y se consideró "receptor positivo" cuando contenían 5 ó más Fml/mg de proteína de citosol y "negativo" cuando contenía menos de ésta cantidad.

De acuerdo a los protocolos de tratamiento del Servicio de tumores mamarios, los resultados se agruparon considerando a el primer grupo cuando ambos receptores fueron positivos y se encontraron 22 casos de carcinoma de los conductos 27.8% y 0 de carcinoma lobulillar, el segun

do grupo cuando el resultado del receptor de estradiol --
fué positivo y el de progesterona negativo en el que se -
encontraron 14 casos de los conductos (17.8%) y 2 de cárci-
noma lobulillar (40%), el tercero de receptor de estro-
diol negativo y de progesterona positivo reportándose ---
16 de carcinoma de los conductos y 2 de carcinoma lobuli-
llar y el último grupo con ambos receptores negativos don
de hubo 27 (34.2%) y 1 (20%) respectivamente para las va-
riedades mencionadas.

El análisis mostró que no hubo diferencia estadísti-
camente significativa en los resultados de los niveles de
receptores de estradiol y de progesterona entre el grupo-
de pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas.

La comparación en relación a la estripe microscópica
no fué realizada por el número tan pequeño de casos de --
carcinoma lobulillar.

INTRODUCCION:

El cáncer de mama ocupa el segundo lugar en frecuencia de las neoplasias malignas. Alrededor del 27% de los casos se presenta en la población femenina mexicana en etapa reproductiva. El 65% de los casos el cáncer de mama se presenta después de los 50 años y es más frecuente en mujeres de raza blanca. (19,24,41).

Se ha demostrado que el cáncer de mama así como --- otros tumores entre ellos el de endometrio, de próstata - y algunos no endocrinos como el Meningioma del sistema -- nervioso central tienen una dependencia hormonal. (2,10,20 25,26).

Desde 1896, Beatson observó que el cáncer de mama - se relacionaba con los niveles hormonales, particularmente de estrógenos, progesterona y prolactina, desde entonces se recomienda la terapéutica hormonal aditiva y su -- presiva, tanto en forma paliativa como profiláctica. (23). Al final de la década de los 50's se identificaron y cuantificaron los receptores de estrógenos y progesterona que permitieron a la larga seleccionar sobre bases firmes las pacientes para tratamiento hormonal. En 1967 Jensen sugirió que la medida in vitro del estradiol tritiodo en el tumor podría predecir a aquellas pacientes con cáncer ma-

mario que serían beneficiadas por adrenalectomía (11,18). Los estudios de Korenman and Duckes y otros (Terennius y col., Hannel) corroboraron la existencia de dichos receptores en los tumores benignos y malignos de la mama. (5,12,16,21,23,32,36).

Numerosos estudios (17,18,34,35,39,44,46,) demostraron la correlación de pacientes que respondieron a la endocrinoterapia con receptor estrogénico positivo contenido en el tumor mamario, demostrándose que mientras sólo un 25-30% de respuestas se obtenían en casos no seleccionados de carcinoma metastásico con diversas terapéuticas endocrinas, más de la mitad de las pacientes que contenía el receptor positivo tenían respuesta, por lo tanto, hubo una evidencia de que las pacientes con cáncer mamario que tenían cantidades sustanciales de receptor estrogénico positivo tenían una mejor posibilidad de beneficiarse con los tratamientos endocrinos (22,29).

Al conocimiento anterior se adicionó la sugerencia inicial de Horwitz y col. que la adición de los resultados de la determinación de receptores de progesterona aumentaba la probabilidad de respuesta a la endocrinoterapia, en cifras de 77 a 82% (7,14) adicionando en estos casos positivos una reducción en la probabilidad de recu-

rrencia en pacientes de alto riesgo como aquellas con ganglios positivos ó tumores indiferenciados.

Rosen en 1975 y Antoniades en 1979 reportaron niveles superiores de receptores de estradiol en pacientes con carcinoma lobulillar y en post-menopáusicas de carcinoma de los conductos, mientras que niveles inferiores fueron encontrados en pacientes premenopáusicas. Estos hallazgos han sido confirmados por otros autores. (1,9,29,38,40).

En 1981, Rasmussen, demostró la correlación existente entre el nivel de receptores estrogénicos y variables microscópicas como el grado de anaplasia, el grado histológico, el grado de diferenciación y la elastosis, concluyendo que el aumento de los niveles del receptor estaba presente en los tumores grado 1 es decir, aquellos bien diferenciados, así como en aquellos con alto grado de elastosis, sin existir diferencia significativa en relación a la celularidad. (13,27,37). En éste trabajo se corroboró el hallazgo previamente reportado de altos niveles de receptor estrogénico positivo en los carcinomas lobulillares. (27).

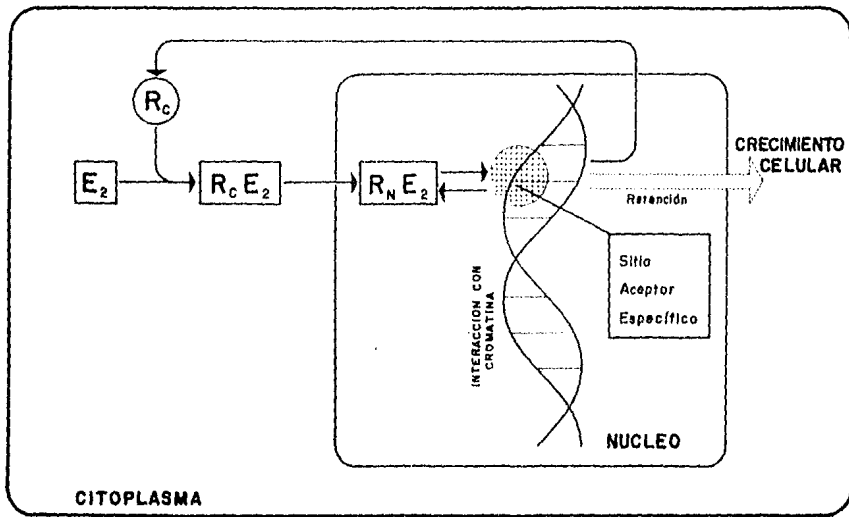
En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de los cambios bioquímicos subcelulares secundarios a

la asociación hormonal tanto en las células normales como neoplásicas, los estudios mejor definidos y de mayor relevancia clínica se han enfocado a receptores hormonales (7).

Los receptores son de naturaleza proteica y son específicos para hormonas esteroideas y hormonas polipeptídicas, se encuentran en el citoplasma y en el núcleo celular.

El mecanismo de acción de los receptores, en términos generales, se conoce que la hormona al entrar a la célula se une al receptor citoplasmático y forma el complejo receptor citoplasmático-hormona, éste complejo se activa y es traslocado dentro del núcleo y es allí donde se une al receptor nuclear formando el complejo receptor-nuclear-hormona induciendo la síntesis del RNA_m y síntesis proteica, dando como resultado el crecimiento celular como se esquematiza en las figuras 1 y 2.

MECANISMO DE ACCION DEL RECEPTOR DE ESTRADIOL



R_C = Receptor citoplasmático

$R_C E_2$: Complejo receptor estradiol-citoplasmático

R_N = Receptor nuclear

$R_N E_2$ = Complejo receptor estradiol-nuclear

FIGURA 1

MECANISMO DE ACCION DEL RECEPTOR PROGESTACIONAL

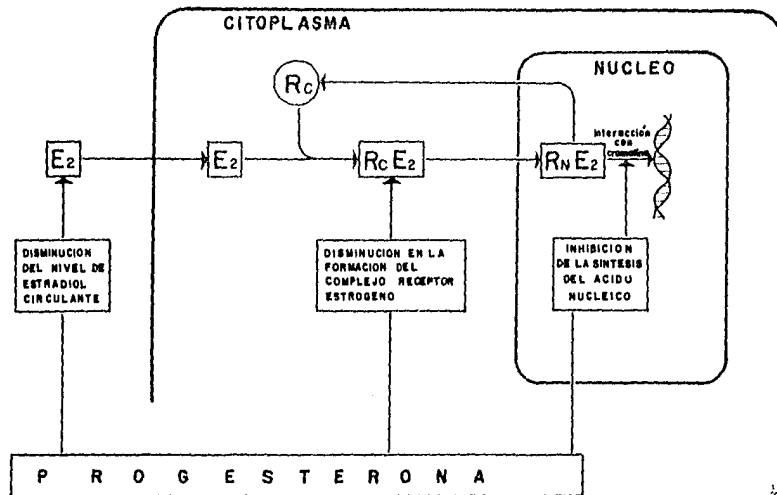


FIGURA 2

La finalidad de éste trabajo es comparar los niveles del receptor de estradio y de progesterona existentes en las pacientes con cáncer mamario, premenopáusicas y postmenopáusicas y la correlación existente de ambos con la - estirpe histológica del tumor e identificar los casos --- que son o serán susceptibles de tratamiento hormonal con - alta probabilidad de respuesta.

Los resultados de los niveles de ambos receptores se rán la base de la selección de los tratamientos a seguir en los protocolos del servicio de Tumores mamaros del - Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 "Dr. Luis Castelazo-Ayala".

MATERIAL Y METODOS:

Se estudiaron al azar 84 pacientes con diagnóstico - clínico de cáncer de mama que acudieron a la consulta externa de Oncología. Las pacientes fueron sometidas a un interrogatorio clínico orientado, de acuerdo a un formato de historia clínica que se diseñó para tal propósito, y a todas se les realizó cirugía o biopsia del tumor. Una parte del tejido obtenido, se envió al Servicio de Patología para estudio histopatológico transoperatorio y definitivo. Y otra parte del tejido se colocó en un frasco con solución fisiológica a 0°C. Se congeló en nitrógeno líquido manteniéndose así hasta el momento de su procesamiento, para cuantificar receptores de estradiol y progestacional.

Para la cuantificación de receptores de estradiol y progestacional, el tejido fué manejado de acuerdo a los métodos que a continuación se describe;

Todo el procedimiento metodológico se realizó a una temperatura entre 0 - 4°C. El tejido congelado se pulverizó y homogenizó utilizando polytrón en una proporción de 1:5 (peso/volumen), en amortiguador tris, EDTA, Dithiothreitol, pH 7.4 a concentraciones de 0.01M, 0.001M y 0.0015M respectivamente. El homogenizado se sometió a -

ultracentrifugación en una centrífuga refrigerada Beckman L8-80 a 105 000 grados durante una hora. Del sobrenadante se tomaron alícuotas por duplicado para la determinación de proteínas y para la determinación de receptores. Las incubaciones se hicieron con la fracción soluble del citosol (sobrenadante de 105 000grados) con las respectivas hormonas tritiadas a una concentración de $1nM$ durante 4 horas a $0\text{ }^{\circ}C$. Las incubaciones se llevaron a cabo en presencia y ausencia de excesos de 200 veces de la correspondiente hormona fría y por duplicado. La fracción unida de la libre se separó por carbón cubierto por dextrán (0.25 y 0.025% respectivamente) y centrifugación. Todas las incubaciones de receptores con la respectiva hormona se realizaron a concentraciones de saturación.

Análisis de saturación: Alícuotas de 200 μl de citosol fueron incubadas con cantidades crecientes de estradiol y progesterona marcadas con tritio. Las concentraciones de estradiol $3H$ fueron de 0.1 hasta 1.0 nM , las concentraciones de progesterona fueron de 0.4 hasta 1.5 nM . La unión específica se obtuvo agregando un exceso de 200 veces de la respectiva hormona fría en cada caso y en cada punto de la curva, las incubaciones se realizaron durante 18 horas a $4\text{ }^{\circ}C$ y por duplicado, las fracciones -

libres y unidas fueron separadas por carbón dextrán a las concentraciones anteriormente señaladas. Los datos de unión fueron analizados por el método de Scatchard. La radiactividad se cuantificó en las diferentes fracciones mediante un contador de "Packard" y utilizando Instagel (10 ml por tubo) como líquido de contelleo. Las proteínas fueron cuantificadas por el método de Lowry. Se considera que el tumor es "receptor negativo" cuando contiene menos de 5 fmol/mg de proteína de citosol.

Para la comparación de los grupos de las pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas según los resultados de los receptores de estradiol y de progesterona se utilizó la prueba de χ^2 y para los grupos generales se utilizó con la corrección de Yates debido al número más pequeño de sujetos.

RESULTADOS:

Todas las pacientes tienen comprobación microscópica del tumor primario y se reportaron 79 casos de carcinoma de los conductos de los que 72 (85.5%) fueron sin patrón-específico y 7 (8.3%) subvariedades.

La masa de unión específica encontrada en los tumores con receptores positivos para progesterona y estradiol tuvieron un rango de 5.1 a 231.3 fml/mg de proteína.

El cuadro No 1 muestra el contenido de los niveles de receptores de estradiol y progestacional en los 84 de los tumores estudiados. Destaca por su interés el resultado positivo de los receptores de estradiol en 36 de los casos de carcinoma de los conductos (45.5%) y 2 de carcinoma lobulillar (40%), que coincide con reportes previos (28,44). Así como los resultados de los niveles positivos de receptores progestacionales, 38 casos del grupo que corresponden al 48.1% del carcinoma de los conductos y 2 casos (40%) del carcinoma lobulillar.

En el cuadro No. 2 se representan los resultados de ambos receptores obtenidos en las pacientes premenopáusicas y en el cuadro No. 3 la de las pacientes postmenopáusicas.

El análisis estadístico de los niveles de ambos re -

ceptores no mostró diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0.90$.

En el cuadro No. 4 se agrupan los resultados con las diferentes combinaciones de los niveles de receptores de estradiol y de progesterona, base de las posibilidades terapéuticas de las pacientes en los protocolos del Servicio de tumores mamarios bajo el siguiente esquema:

		Candidatas: a recibir tratamiento: *	
RE2 +	RP4	+	Hormonal
RE2 +	RP4	-	Quimioterapia
RE2 -	RP4	+	Hormonal
RE2 -	RP4	-	Quimioterapia

* Según protocolos del Servicio de tumores mamarios del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 "Luis Castela - zo Ayala".

En el cuadro No.5 se muestra la combinación mencionada del resultado de los receptores de estradiol y de progesterona en las pacientes premenopáusicas y en el cuadro No. 6 los mismos resultados en pacientes postmenopáusicas.

El análisis mostró que no hay diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos de pacientes y no se realizó en relación a la estirpe microscópica por la-

muestra tan pequeña del carcinoma lobulillar.

GRUPO GENERAL

RECEPTORES

(Fml / mg. de proteína)

TIPO HISTOLOGICO	E ₂ ⁺		P ₄ ⁺		E ₂ ⁻		P ₄ ⁻		TOTAL
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	
CARCINOMA DE LOS CONDUCTOS	36	45.5	38	48.1	43	54.5	41	51.9	79
CARCINOMA LOBULILLAR	2	40.0	2	40.0	3	60.0	3	60.0	5

-6-

PACIENTES PREMENOPAUSICAS

RECEPTORES

(Fml / mg. de proteina)

TIPO HISTOLOGICO	E ₂ ⁺		P ₄ ⁺		E ₂ ⁻		P ₄ ⁻		TOTAL
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	
CARCINOMA DE LOS CONDUCTOS	17	42.5	18	45	23	57.5	22	55	40
CARCINOMA LOBULILLAR	1	50	0	0	1	50	2	100	2

-17-

CUADRO 2

PACIENTES POSTMENOPAUSICAS

RECEPTORES

(Fml / mg de proteína)

TIPO HISTOLOGICO	E ₂ ⁺		P ₄ ⁺		E ₂ ⁻		P ₄ ⁻		TOTAL
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	
CARCINOMA DE LOS CONDUCTOS	19	48.71	20	51.3	20	51.3	19	48.7	39
CARCINOMA LOBULILLAR	1	33.3	2	66.7	2	66.7	1	33.3	3

GRUPO GENERAL

RECEPTORES

(F ml / mg de proteina)

TIPO HISTOLOGICO	E ₂ + P ₄ +		E ₂ + P ₄ -		E ₂ - P ₄ +		E ₂ - P ₄ -		TOTAL
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	
CARCINOMA DE LOS CONDUCTOS	22	27.8	14	17.8	16	20.2	27	34.2	79
CARCINOMA LOBULILLAR	0	00.0	2	40.0	2	40.0	1	20.0	5

PACIENTES PREMENOPAUSICAS

RECEPTORES (Fml / mg de proteina)

TIPO HISTOLOGICO	E ₂ ⁺ P ₄ ⁺		E ₂ ⁺ P ₄ ⁻		E ₂ ⁻ P ₄ ⁺		E ₂ ⁻ P ₄ ⁻		TOTAL
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	
CARCINOMA DE LOS CONDUCTOS	8	20.0	9	22.5	10	25.0	13	32.5	40
CARCINOMA LOBULILLAR	0	00.0	1	50.0	0	00.0	1	50.0	2

PACIENTES POSTMENOPAUSICAS

RECEPTORES

(Fml / mg de proteína)

TIPO HISTOLOGICO	E ₂ + P ₄ +		E ₂ + P ₄ -		E ₂ - P ₄ +		E ₂ -P ₄ -		TOTAL
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	
CARCINOMA DE LOS CONDUCTOS	14	35.9	5	12.9	6	15.4	14	35.9	39
CARCINOMA LOBULILLAR	0	0	1	33.3	2	66.7	0	0	3

-21-

CUADRO 8

DISCUSION:

En el tratamiento del cáncer mamario la hormonoterapia juega un papel preponderante. Más de las dos terceras partes de las pacientes con cáncer mamario requerirán un manejo sistémico como tratamiento adyuvante (en ausencia clínica de actividad tumoral) ó paliativa (en presencia de actividad tumoral).

Hasta antes del conocimiento de los receptores hormonales, el manejo endocrino de las pacientes con cáncer mamario descansaba sobre bases empíricas, tales como el tiempo de evolución del tumor, un intervalo libre mayor de 2 años y la edad de la paciente, aceptándose una mejor respuesta al mismo mientras más elementos de los mencionados concurrían.

La respuesta objetiva obtenida para mencionarla en algunos de los métodos como la ooforectomía bilateral (42) era no mayor del 35% de los casos y sólo era posible calificarla después de 6 meses de observación; ésta última condición válida para el tratamiento hormonal, impedía la utilización de medicamentos (Quimioterapia) a las que teóricamente existía una alta probabilidad de respuesta, la adición del conocimiento de los niveles de receptores de estradiol, inicialmente y luego los de progesterona.

terona ha hecho posible una selección racional de las pacientes que tienen alto índice de respuesta a los tratamientos hormonales y ha eliminado la pérdida del tiempo que significaba la espera de observación con la probabilidad de iniciar un tratamiento diferente como la Quimioterapia, sin esperar el avance de la enfermedad.

En el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional se inició la determinación de receptores de estradiol exclusivamente desde 1976, como único parámetro de selección para tratamiento hormonal en los casos positivos(8)-sin embargo, Mc Guire, (30) demostró que en la presencia del receptor para progesterona, el factor más importante para predecir la respuesta al tratamiento hormonal, así como para obtener intervalos libre de enfermedad más prolongados en los casos positivos (31). El mismo autor --demostró que los tumores con patrón de receptores de estradiol positivo y receptor de progesterona negativo no sólo no respondían al tratamiento hormonal sino que su administración acortaba el intervalo libre así como la so brevida.

Por tal motivo el clínico tiene necesidad de conocer el resultado de ambos receptores para decidir la terapéutica.

En el presente estudio será utilizado el tratamiento hormonal en las 22 pacientes (27.8%) en la que ambos receptores (E2 y P4) fueron positivos así como, en las 18 (20.2%) en las que se demostró el receptor progesteracional positivo, aún cuando el de estradiol es negativo, lo anterior significa que 40 de 84 pacientes (47.6%) de este grupo tendrán una alta posibilidad de respuesta al manejo endocrino. El resto de las pacientes serán tratadas con Quimioterapia como esquema inicial de tratamiento.

Del grupo anteriormente mencionado, para manejo endocrino 18/42 (42.8%) son premenopáusicas y 22/42 (52.3%) son pacientes postmenopáusicas.

El análisis porcentual del hallazgo de 38 casos (45.2%) de receptores de estradiol positivos en el grupo general coincide con lo reportado en la literatura, así como, el de los 40 casos (47.6%) de receptores progesteracionales positivos en ésta muestra.

La comparación de los niveles de receptor de estradiol y progesterona en las pacientes postmenopáusicas y premenopáusicas no mostró diferencia estadísticamente significativa $p < 0.90$. Esto obedece probablemente al tamaño pequeño de la muestra y el mismo argumento es invocado para explicar la falta del análisis entre los re-

sultados obtenidos para ambos receptores en relación al tipo histológico.

Es evidente que uno de los avánces más importantes de las últimas tres décadas en el estudio y tratamiento de los tumores malignos de la mama, es el conocer mediante la determinación de los receptores hormonales, en forma predictiva aquellos casos con alta probabilidad de respuesta a los tratamientos hormonales. Sin embargo, es justo reconocer que en nuestro medio significa la suma de grandes esfuerzos de clínicos e investigadores para realizar un estudio capaz de interpretar los mecanismos íntimos de la célula tumoral y ponerlos al servicio de la rutina de un departamento clínico.

El avance de tecnologías (43) de actual aplicación en otros países contempla la aplicación de métodos más sofisticados como el uso de anticuerpos monoclonales y el cultivo de tejidos expuestos a agentes químicos que determinan su respuesta.

El campo de éstas investigaciones permanece abierto a la inquietud y posibilidades de la generación actual.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Antoniadis Kristina, M.D. and Harvey Spector M. D. Correlation of estrogen receptor levels with histology and cytomorphology in human mammary cancer. Am. J Clin - Pathol 71: 497-503 1979.
- 2.- Bruce S. Schoenberg M.D. Barbara W. Christine M.D. and Jack P. Whisnant, M.D. Nervous system neoplasms and primary malignancies of other sites. Neurology 25:august-1975 705-712.
- 3.-De Sombre E.R., Carbone, P. McGuire W.L. Steroid receptors in breast cancer. The new england J. of Med. Vol -- 301 :18 1011-1012 1979.
- 3.-DeSombre E.R., Green G.L. and Jensen F.V.. Estrogen -- receptors and the hormone dependence of breast cancer. New concepts in etiology and control. Breast Cancer 69-87, New York; Academic Press Inc. 1980.
- 5.- Ferhrthey Patricia, G.Farrer Brown and E. Kellei. Oestradiol receptors in the breast. Br. J. Cancer 25;697- - 710 1971
- 6.-Fritz F.Parl, MD and Rudiger K. Wagner MD.The histopathological evaluation of human breast cancers in correlation with estrogen receptors values. Cancer 46; - 362-367 Jul 1980.

- 7.- Gary E. Gross, Gary M. Clark, Chamness and McGuire. Multiple progesterone receptor assays in human breast cancer. *Cancer Research* 44; 836-840 feb 1984.
- 8.- Gomez Pedro, Revadenegra J., Rabago M. Guzmán P. Determinación de receptores estrogenicos en neoplásias de glandula mamaria en pacientes mexicanas. *Archivos de Investigacion . Arch. Invest. Med.* 11:303-313 1980.
- 9.- Gail E. McKeowen, Iris Rogers, Alicen E. Estrogen receptor status of breast cancer in Ontario. *Can Med. Assoc* vol 133 Nov 15 997-1000 1985.
- 10.- Hawkins E.F., Nijis M. Brassinne and Tagnon H. J. - Steroid receptors in the human prostate. *Steroids* vol 26 No 4 october 1975. 458-471.
- 11.- Hannel R. E. Twaddle and Vivian A. B. Estrogen receptors in human breast cancer. *Steroids* Vol 18 No 1 171-184 1979.
- 12.-Helmuth Vorherr. Pathobiology of breast cancer. *Europ J. Obstet. Gynec Reprod. Biol.* 17 219-235 1984.
- 13.- Hans S. Poulsen , Ozzello L. and Andersen J. Oestrogen receptors in human breast cancer. *Virchows Arch Pathol Anat.* 397; 103-108 1982.
- 14.- Horwitz K.B. and McGuire W. L. Nuclear mechanism of estrogen action. *J. Biol. Chem.* 253;8185-8191 1978.

- 15.- Jeffrey A. Mossler MD Kenneth S. Mc Carty MD . Correlation of mean nuclear area with estrogen receptor content in aspiration cytology of breast carcinoma. Acta cytologica vol 26 No. 4 Jul 1982.
- 16.- Jhoansson H., Lars Tenerius and Lars Thoren. The binding of estradiol-17B to human breast cancers and other tissues in vitro. Cancer Research 30: 692-698 march 1970.
- 17.- Jensen E.V., DeSombre ER. Jungblut P. W. Endogenous factors influencing host tumor balance E.W. Wissler T.L. Dao and S. Wood Eds University of Chicago Press 1967 .
- 18.- Jensen E.V. Block G.E. Smith S. Kyser and DeSombre Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy Natl Cancer Invest 34: 55-70 1971
- 19.- Krupp and Chatton Diagnostico clínico y tratamiento. Cancer de mama 16ava. Edición 475-500 1981
- 20.- Kauppila A. Janne O. Stenback and Vihko. Cytosolic estrogen and progestin receptors in human endometrium -- from different regions of the uterus. Gynecologic Oncology 15 225-229 1982.
- 21.- Kern William MD. Hormone receptor levels and aspiration cytology in cancer of breast. Am.J.Clin Pathol 78: - 847-849 1982.
- 22.- King W. J., DeSombre E.R. Jensen E.V. and Green G.

Comparison of Immunocytochemical and steroid-binding assays for estrogen receptor in human breast tumors. Cancer R 45 293-304 Jan 1985.

23.- Korenman S.G. and Duckes B.A. Clin. Endocr. 30 639 1979/

24.- Marchant D.M. Frecuencia del cancer mamario. Clinica Obstetricas y ginecologicas vol 2 p 412-419 1982.

25.- Martin P. M. Rolland P.H. Estradiol and progesterone receptors in normal and neoplastic endometrium; correlation between receptors his pathological examinations and clinical responses under progestin teheropy Int.J. Cancer 25 321-329 1979.

26.- McCarty K.S. MD T.K.Barton Fetter MD Creasman W.T. - Correlation of estrogen and progesterone receptors with histologic differentiation in endometrial adenocarcinoma Am/J. Pathol. 96:171-184, 1979.

27.- Mantouvalos H. Makrygiannakis A. Metallinos C. Co -- relation between histopathologic featurcs and estrogen receptor status in primary breast cancer. In. J. Gyneacol - Obstet 22: 177-179 1984.

28.- McGuire W.L., Howirtz K.B. Pearson O.H. and Segalof. Current status of estrogen and progesterone receptors in-breast cancer. Cancer 39; 2934-2947 1977.

- 29.- McGuire W.L. Steroid hormone receptors in breast cancer treatment strategy. Recent Prog. in hormone research vol 36 135-156 1980.
- 30.- McGuire W.L. Clark M.G. Role of progesterone receptors in breast cancer. Seminars in Oncology vol 12 No 1 march 1985 p 12.
- 31.- McGuire W.L. De la Garza N. Chamnes G.C. Evaluation of estrogen receptors in human breast cancer. Cancer Res, 37; 637 , 1977.
- 32.- McGuire W.L. De la Garza M. and Chamness G.C. Evaluation of estrogen receptor assays in human breast cancer tissue. Cancer Research 37 : 637-639, 1977.
- 33.- Masters J. Hawkins RA. Sangsters K. Oestrogen receptors cellularity, elastosis and menstrual status in human breast cancer Europ. J. Cancer 18; 303-307, 1978.
- 34.- Nomura Y, Kobayashi S, Estrogen receptor and endocrine responsiveness in japanese versus american breast cancer patients. Cancer Research vol 37 106-110 jan 1977.
- 35.- Osborne C.K. Yochmowitz M.G. and McGuire W.L. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. Cancer, 46; 2884-2888 1980.
- 36.- Pertschuck L.P., Ellis H. Tabin BA y col. Immunoflu-

orecent detection of estrogen receptors in breast cancer. Cancer 41: 907-911 , 1978.

37.- Rasmussen B.B. Rose C. Thorpe S.M. and Jensen K.H. Histopathological characteristics and oestrogen receptor content in primary breast carcinoma. Virchows Arch (Patho Anat 390: 347-351, 1981.

38.- Rosen , Menendes J.L. Jerome P.L. y col. Pathologica review of breast lesion analized estrogen eceptor protein Cancer Research 35 ; 3187-3194 nov 1975.

39.- Skinner J.R. Wanebo H.J. Betsill W. Evaluation of the pathologic and prognostic correlates of estrogen receptor in primary breast cancer. Ann Surg 196:1 1982 636-641.

40.- Sakai F. Saez S. Existence of receptors bound to endogenous estradiol in breast cancer of premenopausal and postmenopausal women. Steroids 1976; 27 99-110.

41.- Torres T. Roman Cancer mamario y embarazo. Rev Ginecología y obstetricia de México. vol 50 N 300 1982, 97-101.

42.- Ginecología y Obstetricia Mexicana. 45; 401-409 1979 Torres T. Román. Resultados de la Ooforectomía bilateral en el tratamiento del cancer avanzado de la mama.

43.- Wolfgang R. Hildebrand U. Hermann A. y col. Comparative histological, histochemical, immunohistochemical and biochemical studies on oestrogen receptors lectin, recep-

tors and Barr bodies i human breast cancer. Circhws Arch
409: 127-147 1986.

44.- Weda H.MD. Donald E. Ryder MD. Cellular localization
or estrogen binding sites in human breast cancer. Am. J.
Clin Pathol. 77: 391-395 1983.