

Las hormonas esteroides y el páncreas: Un nuevo paradigma

Angélica Morales-Miranda,* Guillermo Robles-Díaz,** Vicente Díaz-Sánchez***

* Departamento de Biología de la Reproducción. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán,

** Departamento de Medicina Experimental UNAM, *** MEXFAM, A.C.

Steroid hormones and pancreas: A new paradigm

RESUMEN

ABSTRACT

The relation between steroid hormones and pancreatic function has been poorly discussed and not very well understood. In general, there is a lack of recognition among the scientific community about the importance of steroids in pancreatic function (current paradigm). In the present article we present basic, as well as clinic and epidemiologic data that demonstrate steroid synthesis and steroid biotransformation by pancreatic tissue, how exocrine and endocrine functions are modulated by steroids, the gender specific frequency and behavior of some tumors and the use of synthetic steroids and steroid action antagonists as therapeutic agents. With the available information it is possible to establish that: 1. Pancreatic tissue synthesize and transform steroid hormones. 2. Pancreatic tissue respond to steroid hormones and express steroid specific receptor molecules. 3. Some endocrine functions such as insulin synthesis and release are modulated by steroids. 4. Tumor growth is modulated by steroids and anti-steroid drugs. This set of data creates a new paradigm for the holistic study of pancreas and opens new research fields. The application of this new paradigm might result in an increase in the knowledge of pancreatic physiology, in the design of new and better diagnostic methods and eventually in the design of more effective medical treatments for the pancreatic cancers.

Key words. Steroids. Pancreatic function. Pancreatic cancer.

La relación de las hormonas esteroides con el páncreas ha sido muy poco explorada y comprendida y no se concede en general que exista una interacción relevante entre su función y los esteroides endógenos o exógenos (paradigma actual). En esta revisión se presentan datos de modelos experimentales y de estudios clínicos y epidemiológicos que demuestran que existe una clara relación entre la biotransformación y el efecto de las hormonas esteroides y la fisiopatología del páncreas. Con la información disponible se puede establecer que: 1. El páncreas es un órgano que sintetiza y transforma hormonas esteroides. 2. Que expresa receptores específicos para este tipo de sustancias. 3. Que algunas de sus funciones como la síntesis y liberación de la insulina pueden ser modulados por la acción de esteroides gonadales. 4. Que el crecimiento tumoral puede ser inducido o frenado por la acción de esteroides y anti-esteroides. Estas relaciones establecen un nuevo paradigma en el estudio de la fisiopatología del páncreas y abren nuevas líneas de investigación para el avance del conocimiento y su eventual aplicación clínica.

Palabras clave. Hormonas esteroides. Función pancreática. Cáncer de páncreas.

INTRODUCCIÓN

El significado de la palabra *paradigma* empleado en este documento es aquél introducido por Thomas Kuhn (1975), donde un paradigma es una teoría o modelo explicativo de las realidades físicas, para ex-

plicar los cambios o “revoluciones científicas”.¹ En su texto Kuhn señala: «Para ser aceptada como paradigma, una teoría debe parecer mejor que sus competidoras; pero no necesita explicar y, en efecto, nunca lo hace, todos los hechos que se puedan confrontar con ella.»

Durante muchos años la investigación científica ha contribuido a la comprensión de la participación de las *hormonas esteroideas* en los mecanismos de regulación, crecimiento y diferenciación de tejidos, así como su función en órganos sexualmente dimórficos. Las hormonas esteroideas también están involucradas en la historia natural de enfermedades y neoplasias, entre las más emblemáticas, el cáncer de próstata, de glándula mamaria y de endometrio, pero también tienen efectos documentados en tejidos que clásicamente no se relacionaban con los efectos de esas hormonas como son los casos de algunos tumores del cerebro y piel.^{2,3} Sin embargo, la relación de las hormonas esteroideas con el páncreas ha sido muy poco explorada y no se concede en general que exista una relación relevante entre su función y los esteroideos endógenos o exógenos (*paradigma actual*). En este artículo presentamos una serie de evidencias experimentales y epidemiológicas que relacionan de una manera clara el efecto de las hormonas esteroideas sexuales en la fisiopatología del páncreas (*nuevo paradigma*).

LAS HORMONAS ESTEROIDES

En los mamíferos existen principalmente tres órganos endocrinos que se especializan en la producción de hormonas esteroideas: la corteza de las glándulas suprarrenales, el ovario y el testículo. Durante la gestación la placenta es considerada una fuente adicional para la síntesis de esteroideos.⁴

La capacidad de las células especializadas para la biosíntesis de esteroideos es determinada por la presencia y actividad de complejos enzimáticos codificados en genes de expresión tejido-específico. El nivel de expresión de cada enzima varía dependiendo de tres características:

1. La expresión celular y/o tisular que es determinada durante la etapa embriogénica de diferenciación celular;

2. La expresión basal en ausencia de cualquier tipo de estimulación hormonal, y
3. La expresión regulada por señales hormonales.

Cada una de estas características representa la funcionalidad de elementos que regulan diferentes genes.

De la molécula del colesterol (C-27) se sintetizan todas las hormonas esteroideas, las células específicas en los tejidos pueden sintetizar colesterol *de novo* a partir de acetato, o bien pueden movilizar ésteres del colesterol intracelular, o importar lipoproteínas del plasma; cerca de 80% del colesterol celular proviene de las lipoproteínas circulantes.

A partir del colesterol se sintetiza la pregnenolona, la primera sustancia esteroide y precursora de todas las moléculas esteroideas endógenas. El proceso se realiza por tres diferentes enzimas, sin embargo una sola proteína cataliza la reacción completa. Esta proteína enzimática es la misma en todos los tejidos que forman esteroideos, se localiza en la membrana interna de la mitocondria, y se conoce con el nombre de *Citocromo P450_{scc}* (*side chain cleavage*).⁵⁻⁷

Una vez iniciada la síntesis de hormonas esteroideas, los productos finales dependen de las diferentes enzimas que se expresen en el tejido específico, formándose así las cuatro clases principales de esteroideos conocidos: *glucocorticoides*, *mineralcorticoides*, *andrógenos* y *estrógenos* (Figura 1).

Los procesos de biosíntesis han sido descritos principalmente en glándulas suprarrenales, ovario, testículo y placenta, y a todos los tejidos que tienen la capacidad de transformar colesterol en alguna clase de hormona esteroide se les denomina tejidos esteroideogénicos.

El mecanismo de difusión de las hormonas esteroideas a un órgano blanco depende de la velocidad del flujo sanguíneo y de la velocidad de disociación unidireccional del complejo entre la proteína que lo

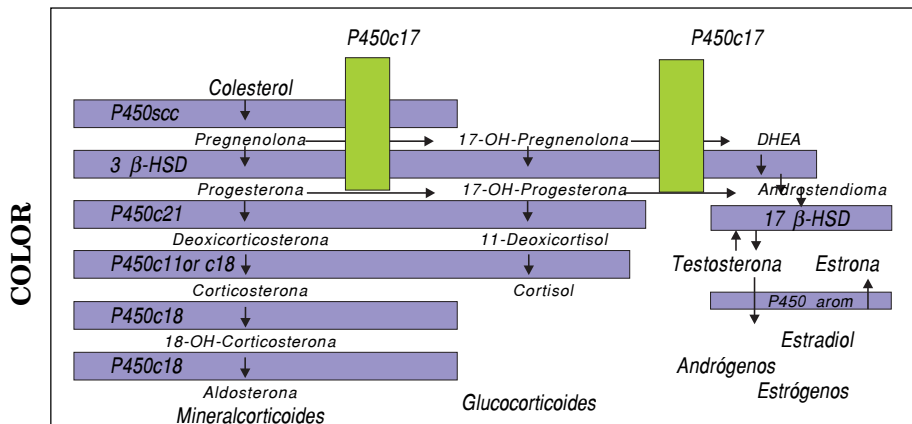


Figura 1. Diagrama donde se muestran las enzimas que intervienen en la síntesis de las hormonas esteroideas en la corteza suprarrenal y en las células gonadales. Las flechas marcan la conversión de los substratos a productos por las enzimas listadas en las cajas. El citocromo P450_{scc}, P450c11 y P450c18 se localizan en la mitocondria, las otras enzimas en el retículo endoplásmico.

transporta por el plasma y el receptor intracelular, así como la permeabilidad de la membrana a cada uno de los esteroides.⁸

TRANSFORMACIÓN Y SÍNTESIS DE ESTEROIDES EN EL PÁNCREAS

A inicio de los años 80's, se describió por primera vez en el tejido pancreático de diversas especies, incluido el humano, la actividad conjunta de algunas de las enzimas que están involucradas en la biotransformación de las hormonas esteroides. La primera descripción de la actividad de biotransformación de esteroides fue la demostración de la actividad de la enzima 5- α -reductasa, que transforma testosterona en 5 alfa-dihidrotestosterona, metabolito con mayor actividad androgénica que su precursor y que tiene una relación directa con la hiperplasia de la próstata. A esa comunicación siguieron las descripciones de la transformación de andrógenos en estrógenos por la acción de la enzima aromataasa, y las de la 17- β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa, y 3- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, oxido-reductasas que transforman por igual andrógenos y estrógenos.⁹⁻¹¹ En 1991, en estudios dinámicos aplicando un modelo de circuito cerrado de perfusión *in vivo* con páncreas canino, se demostró la biotransformación de esteroides. En esos experimentos se vio que al perfundir por vía arterial testosterona marcada radiativamente con tritio (³H-T), se obtenía por el lado venoso ³H-androstendiona, ³H-5 alfa-dihidro-testosterona y ³H-estradiol, tres metabolitos radiactivos de biotransformación de la testosterona. Este hallazgo fue muy significativo ya que evidenciaba la actividad de las enzimas 5- α -reductasa, 17- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, y la del complejo enzimático de la delta-3- β -hidroxiesteroide isomerasa, enzimas que han sido descritas en los órganos y tejidos considerados clásicamente como esteroideogénicos y de las cuales no se tenían reportes de actividad conjunta en el páncreas.¹² Los datos señalaban que existía actividad de biotransformación de esteroides en el tejido pancreático, pero la pregunta fundamental no se había resuelto: ¿tiene el páncreas la capacidad de sintetizar hormonas esteroides a partir del colesterol? La respuesta afirmativa se dio por la demostración de que mitocondrias aisladas de páncreas canino, incubadas en presencia de colesterol, sintetizan pregnenolona, y que esa síntesis era susceptible de inhibición con glutetimida. La cinética de síntesis e inhibición siguieron el mismo patrón clásico reportado con mitocondrias obtenidas de glándulas suprarrenales. Empleando técnicas de biología molecular se encontraron los productos de transcripción del citocromo

P450scc, quedando así establecido que genéticamente el páncreas expresa las enzimas necesarias para síntesis y transformación de hormonas esteroides y que esas enzimas son activas.¹³

EFFECTOS DE LAS HORMONAS ESTEROIDES EN EL PÁNCREAS

Las hormonas esteroides regulan algunas de las actividades secretoras del páncreas. En la función exócrina, se ha demostrado que en el modelo de ratas gonadectomizadas, hay una disminución en los gránulos de zimógeno y por ende una marcada disminución en la secreción pancreática.¹⁴ En la función endócrina, la progesterona estimula la proliferación de las células alfa y beta e induce la secreción de insulina.¹⁵ Los efectos de los andrógenos en la función endócrina también han sido estudiados en su relación con la síntesis y liberación de la insulina. En modelos experimentales de ratas macho gonadectomizadas (para suprimir la producción endógena de testosterona) y en animales gonadectomizados y sustituidos con dosis farmacológicas del andrógeno, se ha demostrado que la testosterona regula positivamente la expresión del gene promotor de la insulina y de su RNA mensajero, y que existe un efecto trófico sobre las células pancreáticas.^{16,17} Ese mismo efecto trófico de los andrógenos se observa en algunos modelos experimentales de carcinogénesis donde la testosterona promueve el crecimiento de explantes de tumores pancreáticos y de tumores pancreáticos inducidos químicamente.¹⁸⁻¹⁹

EL CÁNCER DE PÁNCREAS Y SU RELACIÓN CON LAS HORMONAS ESTEROIDES SEXUALES

El cáncer de páncreas ocupa el 10% de todas las neoplasias del aparato digestivo, y es la 15^a causa de mortalidad en Estados Unidos, Japón y Europa. Incluyendo a los cánceres más frecuentes, el cáncer de pulmón, de glándula mamaria y el colorrectal, la génesis de estos tumores es multifactorial, y se han reportado factores etiológicos (Figura 2), y factores genéticos como los más directamente asociados.²⁰⁻²³

El adenocarcinoma de páncreas es el tumor más frecuente de este órgano,²⁴⁻²⁶ su incidencia en el sexo masculino con relación al sexo femenino es 1.75:1, sin embargo a partir de los 50 años de edad la frecuencia se iguala en ambos sexos. Estudios clínicos realizados en hombres con cáncer de páncreas han demostrado que existen alteraciones en el perfil de andrógenos circulantes en

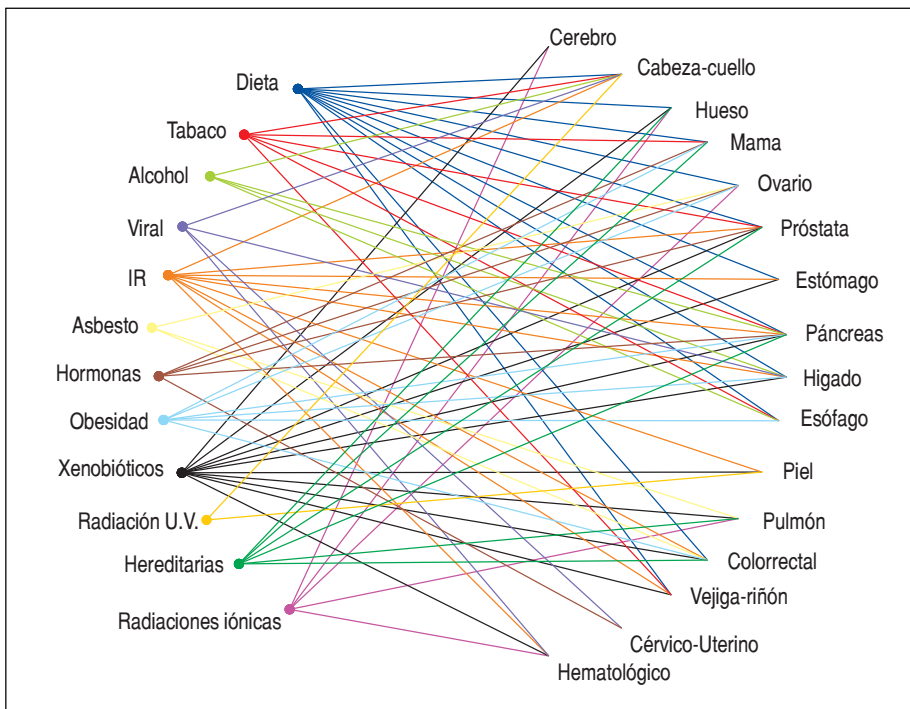


Figura 2. Ilustración de los factores de riesgo más comunes y los órganos blancos en el desarrollo de enfermedades neoplásicas malignas.

el plasma. Los cambios que se observan son principalmente una disminución de la testosterona circulante, con un aumento relativo de la dihidrotestosterona y por tanto un aumento de la relación T/DHT. Estos cambios han sido propuestos como un marcador de actividad tumoral.^{24,25} Con base en la información obtenida en los modelos de perfusión del páncreas canino, se hicieron estudios del perfil de andrógenos circulante en grupos de pacientes con adenocarcinoma del páncreas, con otros tipos de cáncer del aparato digestivo, y con pancreatitis crónica. Consistentemente en los pacientes con cáncer del páncreas fue demostrado el cambio. Las alteraciones de los andrógenos circulantes en hombres con adenocarcinoma son una indicación clara de la relación existente entre el metabolismo de esteroides y la fisiopatología del páncreas.²⁶⁻²⁸

Con referencia al efecto de los estrógenos, se ha propuesto que la baja frecuencia del adenocarcinoma en mujeres en edad reproductiva pudiera estar en relación con la producción de esteroides ováricos, especialmente el estradiol. El efecto protector de los estrógenos ha sido demostrado en las etapas tempranas de la carcinogénesis experimental, esto debido quizá al efecto anti-androgénico que poseen los estrógenos o a una propiedad intrínseca de los mismos.

La frecuencia de aparición de algunos otros tumores del páncreas, está claramente determinada por

la secreción de los esteroides gonadales.²⁹ Así por ejemplo la relación de los esteroides sexuales con el tumor quístico-papilar de páncreas (PCN), ha sido ampliamente documentada. El PCN se presenta en forma casi exclusiva en mujeres en edad reproductiva en una relación 9.5:1 con respecto a hombres de la misma edad.³⁰⁻³¹ Reportes en la literatura han relacionado el crecimiento acelerado del PCN durante el embarazo y, ese rápido crecimiento se ha asociado al incremento de estrógenos y progesterona circulantes durante la gestación.³²⁻³³ En ese mismo tipo de tumor se han encontrado receptores para progesterona y para dos isoformas del receptor de estrógenos, siendo la isoforma beta (hER-β) más predominante que la isoforma alfa (hER-α).³³ La expresión diferencial de las isoformas del receptor de estrógenos es una característica de una actividad tejido-específico y esa expresión diferencial pudiera estar relacionada con la baja malignidad del tumor, como se observa con algunos tumores de la glándula mamaria.³⁴

En 1966 *Charles Brenton Huggins* premio Nobel de Medicina, demostró la regresión de algunos tipos de neoplasias bajo manipulación endocrina.³⁵ A partir de entonces se ha documentado la regresión en el tamaño de algunos tumores de próstata, de glándula mamaria, de endometrio y de ovario, posterior a tratamientos con antagonistas e inhibidores de la acción de las hormonas esteroides.

En pacientes con carcinoma pancreático se tienen reportes del uso de flutamida como bloqueador del receptor de andrógenos y de la aplicación de progestinas sintéticas como la medroxyprogesterona con resultados parcialmente exitosos.³⁶⁻⁴⁰ En apoyo de la relación de las hormonas esteroides con el páncreas, se conoce que el aumento o disminución en la expresión de los receptores para hormonas esteroides está íntimamente relacionada al grado de diferenciación de las células cancerosas, al grado de invasión y a la respuesta a los diferentes tratamientos hormonales.

Aún quedan muchos factores por ser estudiados en la génesis y desarrollo del cáncer de páncreas. Lo que definitivamente es una nueva e importante área de estudio es la relación de los esteroides sexuales en la fisiología del tejido normal y en la patología de los tumores pancreáticos. En algunas patologías específicas como el adenocarcinoma y el tumor quístico-papilar del páncreas existen evidencias experimentales y clínicas de la respuesta de estos tumores a la acción de los esteroides gonadales.

Con la información disponible se puede establecer que el páncreas es un órgano que:

- Sintetiza y transforma hormonas esteroides.
- Expresa receptores específicos para este tipo de sustancias.
- Algunas de sus funciones como la síntesis y liberación de la insulina pueden ser moduladas por la acción de esteroides gonadales.
- El crecimiento tumoral puede ser inducido o frenado por la acción de esteroides y anti-esteroides.

Este nuevo paradigma de la relación del páncreas con las hormonas esteroides abre varios campos de investigación. Con este enfoque se deben de seguir buscando nuevos y mejores procedimientos de diagnóstico temprano, marcadores no invasivos de crecimiento o reducción tumoral y tratamientos médicos que mejoren la calidad de vida de quienes sufren estos padecimientos.

Siguiendo el modelo de pensamiento de *Kuhn*, el cambio de un paradigma por otro, a través de una resolución, no ocurre debido a que el nuevo paradigma responde mejor las preguntas que el viejo paradigma. Ocurre más bien, debido a que la teoría antigua se muestra cada vez más incapaz de resolver los problemas que se le presentan, y la comunidad de científicos la abandona por otra. Las revoluciones ocurren porque el nuevo logro o paradigma presenta nuevas formas de ver las cosas, creando con ello nuevos métodos de análisis y nuevos problemas a qué dedicarse.

1. Kuhn T. La estructura de las revoluciones científicas. México: Fondo de Cultura Económica; 1975.
2. Camacho-Arroyo I, Gonzáles-Agüero G, Gamboa-Domínguez A, Cerbón MA, Ondanza R. Progesterone receptor isoforms expression pattern in human chordomas. *J. Neuro-oncol* 2000; 49: 1-7.
3. Thiboutot D, Jabara S, McAllister JM, Sivarejah A, Gilliland K, Cong Z, Clawson G. Human skin is a steroidogenic tissue steroidogenic enzymes and cofactors are expressed in epidermis, normal sebocytes, and an immortalized sebocyte cell line (SEB-1). *J. Invest Dermatol* 2003; 120: 905-14.
4. Gerald JP, Eugene DA. Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocrine Rev* 1995; 16: 608-48.
5. Muller JJ, Lapko A, Bourenkov G, Ruckpaul K, Heinemann U. Adrenodoxin reductase-adrenodoxin complex structure suggests electron transfer path in steroid biosynthesis. *J Biol Chemistry* 2001; 276: 2786-9.
6. Grinberg AV, Hannemann F, Schiffer B, Muller J, Heinemann U, Bernhardt R. Adrenodoxin structure stability and electron transfer properties. *Prot Struct Func Genet* 2000; 40: 590-612.
7. Rouiller V, Gangnerau MN, Vayssiere JL, Picon R. Cholesterol side-chain cleavage activity in rat fetal gonads a limiting step for ovarian steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 1990; 72: 111-20.
8. Pardridge WM. The transport of protein bound hormones into tissue in vivo. *Endo Rev* 1981; 2: 103-23.
9. Iqbal MJ, Greenway B, Wilkinson ML, Johnson PJ, Williams R. Sex steroid enzymes aromatase and 5- α reductase in the pancreas a comparison of normal adult, foetal and malignant tissue. *Mol. Science* 1983; 65: 71-5.
10. Sakurai N, Miki Y, Suzuki T, Watanabe K, Narita T, Ando K, Yung TM, Aoki D, Sasano H, Handa H. Systemic distribution and tissue localizations of human 17- β -hydroxysteroid dehydrogenase type 12. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 99: 174-81.
11. Mendoza-Hernández G, López-Salache I, Rendón JL. 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase-isomerase activity in canine pancreas. *Life Sciences* 1990; 47: 467-75.
12. Fernández del Castillo C, Díaz-Sánchez V, Varela Fascinetto G, Altamirano A, Odor-Morales A, López-Medrano RM, Robles-Díaz G. Testosterone biotransformation by the isolated perfused canine pancreas. *Pancreas* 1991; 6: 104-6.
13. Morales A, Cuellar A, Ramirez J, Vilchis F, Diaz-Sanchez V. Synthesis of steroids in pancreas: evidence of cytochrome P-450sc activity. *Pancreas* 1999; 19: 39-44.
14. Bourry J, Sarles H. Secretory pattern and pathological study of the pancreas of steroid treated rats. *Dig Dis Sci* 1978; 23: 423-28.
15. Nieuwenhuizen AG, Schuiling GA, Liem SM, Moes H, Koiter TR, Uilenbroek JT. Progesterone stimulates pancreatic cell proliferation in vivo. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 256-63.
16. Ortsater H. Regulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic islets of Langerhans. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 359-66.
17. Morimoto S, Fernández-Mejía C, Romero-Navarro G, Morales-Peza N, Díaz-Sánchez V. Testosterone effect on insulin content, messenger ribonucleic acid levels, promoter activity, and secretion in the rat. *Endocrinology* 2001; 142: 1442-7.
18. Lhoste EF, Roebuck BD, Stern JE, Longnecker DS. Effect of orchectomy and testosterone on the early stages of azaserine-induced pancreatic carcinogenesis in the rat. *Pancreas* 1987; 1: 38-43.

19. Reddy JK, Scarpelli DG, Rao MS. Experimental pancreatic carcinogenesis. *Adv Med Oncol Res Educ* 1979; 9: 99-109.
20. Kalapothaki V, Tzonou A, Hsieh CC, Toupadaki N, Karakatsani A, Trichoulos D. Tobacco, ethanol, coffee, pancreatitis, diabetes mellitus and cholelithiasis as risk factors for pancreatic carcinoma. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 375-82.
21. Wang XL, Wang J. Smoking-gene interaction and disease development relevance to pancreatic cancer and atherosclerosis. *World J Surgery* 2005; 29: 344-53.
22. Marchese R, Muleti A, Pasqualetti P, Bucci B, Stigliano A, Brunetti E, De Angelis M, Mazzoni G, Tocchi A, Brozzetti S. Low correspondence between K-ras mutations in pancreatic cancer tissue and detection of K-ras mutations in circulating DNA. *Pancreas* 2006; 32: 171-7.
23. Jeong J, Park YN, Park JS, Yoon DS, Chi HS, Kim BR. Clinical significance of p16 protein expression loss and aberrant p53 protein expression in pancreatic cancer. *Yonsei Med J* 2005; 46: 519-25.
24. Greenway B, Iqbal MJ, Johnson PJ, Williams R. Low serum testosterone concentration in patients with carcinoma of the pancreas. *Br Med J* 1983; 286: 93-5.
25. Robles-Díaz G, Díaz-Sánchez V, Fernández del Castillo C, Morales M, Aceves G, Galván Elba, Altamirano A. Serum testosterone/dihydrotestosterone ratio and CA-19-9 in the diagnosis of pancreatic cancer. *American J. Gastroenterol* 1991; 86: 591-94.
26. Fernández-del Castillo C, Robles-Díaz G, Díaz-Sánchez V, Altamirano A. Pancreatic cancer and androgen metabolism high androstendione and low testosterone serum levels. *Páncreas* 1990; 5: 515-18.
27. Fyssas I, Syrigos KN, Konstandoulakis MM, Papadopoulos S, Milingos N, Anapliotou M, Waxman J, Golematis BC. Sex hormone levels in the serum of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Horm Metab Res* 1997; 29: 115-8.
28. Lygidakis NJ, Jain S, Sacchi M, Vrachnos P. Adenocarcinoma of the pancreas past, present and future. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1281-92.
29. Andren-Sandberg A, Hoem D, Backman PL. Other risk factors for pancreatic cancer: hormonal aspects. *Annals Oncology* 1999; 10: 131-3529.
30. Fernandez E, Lavecchia C, Davanzo B, Negri E. Menstrual and reproductive factors and pancreatic cancer risk in women. *Int J Cancer* 1995; 62: 11-14.
31. Brugge W, Lauwers GY, Shahani D, Fernandez del Castillo C, Warshaw A. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med* 2004; 351: 1218-25.
32. Ganepola GA, Gritsman AY, Asimakopulos N, Yien-gruksawas A. Are pancreatic tumors hormone dependent? A case report of unusual, rapidly growing pancreatic tumor during pregnancy, its possible relationship to female sex hormones, and review of the literature. *Am Surg* 1999; 65: 105-11.
33. Morales A, Ruiz-Molina JM, Orozco H, Robles-Díaz G, Díaz-Sánchez V. Papillary-cystic neoplasm of the pancreas a sex steroid dependent tumor. *Int. J. Pancreatology* 1998; 24: 219-25.
34. Punglia RS, Kuntz KM, Winer EP, Weeks JC, Burstein HJ. The impact of tumor progesterone receptor status on optimal adjuvant endocrine therapy for postmenopausal patients with early-stage breast cancer a decision analysis. *Cancer* 2006; 106: 2576-82.
35. Welsch CW. Host factors affecting the growth of carcinogen-induced rat mammary carcinomas: a review and tribute to Charles Brenton Huggins. *Cancer Res* 1985; 45: 3415-43.
36. Yamashita J, Abe M, Ogawa M. Endocrine therapy in pancreatic carcinoma. *Oncology*. 1998; 55: 17-22.
37. Greenway BA. Androgen receptor-blocking agents: potential role in pancreatic cancer. *Drugs Aging* 2000; 17: 161-3.
38. Abe M, Yamashita J, Ogawa M. Medroxyprogesterone acetate inhibits human pancreatic carcinoma cell growth by inducing apoptosis in association with Bcl-2 phosphorylation. *Cancer* 2000; 88: 20009.
39. Negi SS, Agarwal A, Chaudhary A. Flutamide in unresectable pancreatic adenocarcinoma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Invest New Drugs* 2006; 24: 189-94.
40. Bakkevold KE, Pettersen A, Arnesjo B, Espehaug B. Tamoxifen therapy in unresectable adenocarcinoma of the pancreas and the papilla of Vater. *Br J Surg* 1990; 77: 725-30.

Reimpresos:

Dra. Angélica Morales-Miranda

Departamento de Biología de la Reproducción,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga No. 15, Tlalpan

14000, México, D.F.

Fax: (52 55) 5487-0042

Correo electrónico: amorales@quetzal.innsz.mx

Recibido el 15 de septiembre de 2006.

Aceptado el 13 de diciembre de 2006.