

UNIVERSIDAD DE SANTANDER

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

" ESTUDIO EXPERIMENTAL SOBRE LA INFLUENCIA DE LAS
HORMONAS PINEALES EN LA GENESIS Y DESARROLLO
DE TUMORES MAMARIOS HORMONODEPENDIENTES "

Autor : Dn. SAMUEL COS CORRAL

Director : Dr. E.J. SANCHEZ BARCELO

Departamento de Fisiología Humana

Marzo 1986

DISCUSSION

DISCUSION

1 - DISCUSION DEL METODO

En los tres objetivos planteados en nuestro trabajo, la idea común fue establecer correlaciones entre actividad pineal y génesis y evolución de tumores mamarios. El desarrollo experimental exigía, pues, la solución de cuatro problemas metodológicos que pasamos a discutir.

1.1 - Elección de un modelo de carcinoma mamario experimental

Seleccionamos el modelo de tumor mamario experimental inducido por DMBA, descrito por Huggins en 1961, por estar considerado como modelo "standard" en el estudio del cáncer mamario humano. Estos tumores poseen características anatomopatológicas, bioquímicas, de hormono-dependencia, así como un proceso de inducción, que han sido ampliamente comentadas en el apartado III.2 de la introducción.

Las razones concretas que nos indujeron a elegir este modelo tumoral fueron :

a) Poseer una estructura histológica semejante a la de los tumores humanos, tratandose al igual que éstos de adenocarcinomas de origen ductal (Young S. y cols. 1963; Dao T.L. 1964; Daniel P.M., Prichard M.M.L. 1964; Middleton P.J. 1965; Daniel P.M., Prichard M.M.L. 1967; Sinha D., Dao T.L. 1974; Haslam S.Z., Bern H.A. 1977).

b) Presencia de receptores estrogénicos, semejantes a los del tejido tumoral humano (Mc Guire W.L., Delagarza M. 1973; Wittliff J.L. 1979). Este hecho se considera un buen índice de hormonodependencia, como se ha demostrado en numerosos trabajos (Mobbs B.G. 1966; Asselin J. y cols. 1977, 1980; Sylvester P.W. y cols. 1981; Aitken S.C., Lippman M.E. 1982; Kamenets L.Y. y cols. 1983; Redding T.W., Schally A.V. 1983).

c) La inducción tumoral con DMBA, seleccionando adecuadamente la dosis y vía de administración y la especie, raza, sexo y edad del receptor, es sencilla y de gran eficacia. En el apartado III.2.5 de la introducción revisamos cuales son los parámetros de optimización de la inducción tumoral.

d) La mayor parte de los trabajos publicados sobre la relación pineal-tumor mamario han sido realizados con este modelo experimental, lo que nos facilita la discusión de nuestros resultados (Lapin V. 1978; Aubert C. y cols. 1980; Tamarkin L. y cols. 1981; Kothari L.S. y cols. 1982, 1984; Shah P.N. y cols. 1984; etc.).

1.2 - Criterios de valoración tumoral

La cuestión a resolver era ¿ como evaluar la respuesta a la administración del agente cancerígeno o la evolución de los tumores ya inducidos, en los distintos grupos experimentales ?. Tratamos de sistematizar esta respuesta siguiendo criterios de distintos tipos :

a) Morfométricos : medida semanal de la superficie tumoral, según la técnica indicada en el apartado 6.1 de material y métodos.

b) Histológicos : estudios citológicos realizados con periodicidad semanal mediante biopsias por punción aspiración (ver apartado 6.2 de material y métodos) y estudios histológicos más detallados sobre el tumor obtenido al final del experimento, tras el sacrificio del animal, según técnicas detalladas en los apartados 6.3 y 9.1 de material y métodos.

c) Endocrinológicos : midiendo la concentración de receptores estrogénicos en los tumores (ver apartado 10.4 de material y métodos).

d) Epidemiológicos : valorando el tiempo de latencia en la aparición de los tumores, su morbilidad y mortalidad.

Los estudios realizados hasta ahora sobre el tema pineal-tumores carecen de esta visión global que nosotros aportamos. Así, son frecuentes trabajos en los que no se realiza la valoración histológica (Aubert C. y cols. 1980), mientras que en otros casos los estudios se limitan a manejar parámetros epidemiológicos (Hamilton T. 1969; Lapin V. 1979) o morfométricos (Lapin V. 1978), etc..

Como veremos a lo largo de la discusión de nuestros resultados, sólo de la valoración conjunta de todos los parámetros anteriormente citados, pueden extraerse conclusiones fiables sobre los efectos de cada tratamiento en la génesis y/o evolución tumoral. Así, por ejemplo, del análisis histológico de los tumores podría concluirse que no hay diferencias entre grupos, dado que en todos los casos aparecen adenocarcinomas. Pero si analizamos su incidencia o su tiempo de latencia descubrimos ya importantes diferencias. La realización de los estudios

citológicos semanales nos permite, además, seguir la evolución del tejido mamario desde la aparición de las primeras atipias leves hasta la configuración de adenocarcinomas.

1.3 - Maniobras modificadoras de las acciones pineales

En nuestro diseño experimental precisábamos establecer comparaciones entre animales con diferente nivel de actividad pineal (aumentada, normal y suprimida). Consideramos como referencia la actividad pineal en animales situados en fotoperíodo 12/12 y condiciones "standard" de estabulación (Reiter R.J. 1980). La supresión de la actividad pineal se obtenía fácilmente por ablación de la glándula. Los mayores problemas surgieron al establecer los grupos de ratas con hiperactividad pineal. Es bien sabido que la privación de luz es un estímulo fisiológico de la actividad pineal (Reiter R.J. 1981, 1983). Sin embargo, siendo la rata albina el animal de experimentación elegido y dada su escasa fotosensibilidad, tuvimos que recurrir a la utilización de maniobras potenciadoras de la actividad pineal inducida por privación de luz. Como tales son consideradas : el tratamiento neonatal con esteroides (Reiter R.J. y cols. 1968); la bulbectomía olfatoria (Blask D.E., Nodelman J.L. 1979; Nelson R.J., Zucker I. 1981); subnutrición (Sorrentino S. y cols. 1971); anosmia periférica (Mediavilla M.D. y cols. 1983, 1985; Sánchez-Barceló E.J. y cols. 1985 a) y la exposición prolongada al frío (Cos S. 1983; Sánchez-Barceló E.J. y cols. 1986). Dado que no existen estudios comparando la "potencia" de cada una de estas maniobras, nuestra selección se basó en los siguientes criterios :

- Descartamos el tratamiento neonatal con esteroides ya

que supone una alteración en el desarrollo postnatal de las áreas hipotalámicas sensibles a la melatonina (Reiter R.J. y cols. 1968).

- La anosmia periférica y la bulbectomía olfatoria tienen un comportamiento semejante (Sánchez-Barceló y cols. 1985 a; Mediavilla M.D. y cols. 1985). Seleccionamos la segunda por ser un modelo recientemente utilizado por el grupo de D.E. Blask (Blask D.E. 1984) para el estudio de la respuesta tumoral a la melatonina, siendo así posible establecer comparaciones con nuestros datos.

- La exposición prolongada al frío y la subnutrición fueron las otras dos maniobras seleccionadas, por responder a situaciones experimentales utilizadas, con anterioridad, en estudios sobre factores capaces de influir el crecimiento de tumores mamarios (Tannenbaum A. 1942; Tannenbaum A., Silverstone H. 1950; Young S. 1968), si bien, en estos casos, no se estudió el posible papel de la pineal en el mecanismo de acción de estos estímulos.

1.4 - Valoración de la actividad pineal

Tanto en el caso de la asociación de ceguera + bulbectomía, como en los de ceguera + subnutrición o ceguera + exposición a bajas temperaturas, existen en la literatura datos abundantes que demuestran que los efectos de la acción pineal sobre el eje hipófiso-gonadal están aumentados en estas situaciones (Sorrentino S. y cols. 1971; Ronnekleiv O.K., Mc Cann S.M. 1975; Nelson R.J., Zucker I. 1981; Leadem C.A., Blask D.E. 1981; Mediavilla M.D. y cols. 1985; Sánchez-Barceló y cols. 1984, 1986). Sin embargo, no ha sido aún completamente aclarado, si las citadas

maniobras provocan un incremento real en la actividad pineal, traducida en una mayor síntesis de melatonina (Reiter R.J. y cols. 1980; Herbert D.C., Reiter R.J. (1981) o simplemente actúan sensibilizando a los órganos diana de la melatonina (Blask D.E., Nodelman J.L. 1979, 1980; Blask D.E. y cols. 1980; Reiter R.J. y cols. 1980; Mediavilla M.D. y cols. 1985; Sánchez-Barceló E.J. y cols. 1986). Aunque en nuestro planteamiento experimental la distinción entre estos dos posibles mecanismos de acción carecería de relieve, consideramos importante verificar cuáles fueron los efectos de estas maniobras experimentales en la actividad pineal de nuestros animales. Dadas las dificultades técnicas que nos planteó la medida de melatonina como índice de actividad pineal, al no disponer en su momento de un trazador suficientemente estable, optamos por medir la actividad pineal a partir de los cambios ultraestructurales experimentados por la misma. A este respecto, valoramos básicamente los aumentos en la concentración de lípidos citoplasmáticos, así como la presencia de cuerpos mieloides como indicadores de hiperactividad pineal (González G., Blazquez E. 1975; King T.S. y cols. 1982; Samarasinghe D.D. y cols. 1983). Los efectos de la actividad pineal sobre el eje hipófiso-gonadal y sobre el peso corporal son bien conocidos (Reiter R.J. 1981, 1983) y consecuentemente su estudio puede proporcionar datos indirectos del nivel de actividad pineal.

Valoración global de nuestro diseño experimental

Revisando los distintos modelos experimentales publicados, en torno al estudio de la relación pineal-tumores mamarios, vemos que pueden agruparse según un doble criterio:

- a) Utilización o no de melatonina exógena.
- b) Relación temporal entre los procesos de inducción del

tumor y la instauración de las maniobras experimentales que inciden sobre la función pineal.

Así, entre los autores que estudian los efectos de las inyecciones de melatonina, algunos como Hamilton T. (1969), Shah P.N. y cols. (1984) comienzan el tratamiento hormonal antes de la inducción tumoral (melatonina desde los 43 o 52 días de edad; DMBA a los 50 o 55 días de edad respectivamente); otros, como Tamarkin L. y cols. (1981) o Aubert C. y cols. (1980), inician simultáneamente la inducción con DMBA y el tratamiento con melatonina.

Tamarkin L. y cols. (1981), Shah P.N. y cols. (1984), Lapin V. (1978), Kothari L.S. y cols. (1984) utilizan diseños basados en la ablación pineal precoz (entre los días 1º a 20º de vida) y tratamiento con DMBA entre los días 50-55 de vida. Sin embargo, Aubert C. y cols. (1980) realizan la inducción tumoral simultáneamente con la pinealectomía (58-60 días de edad) y Kothari L.S. y cols. (1982) administran el DMBA a los 55 días y desde ese momento sitúan a los animales en distintos fotoperíodos. Entre los autores que administran el DMBA con anterioridad a la instauración de los distintos tratamientos está Blask D.E. (1984) que practica enucleación óptica + bulbectomía olfatoria o subnutrición, 3-4 semanas después de la inyección de DMBA.

Nosotros consideramos, en primer lugar, que era preferible eludir el manejo de hormona exógena para evitar la interpretación, como fisiológica, de acciones de carácter puramente farmacológico. En segundo lugar, buscamos distinguir claramente entre un experimento diseñado para estudiar efectos sobre "genesis" tumoral y otro para valorar "desarrollo"

tumoral. Así, en el primer caso, las maniobras modificadoras de la actividad pineal se instauraron en el momento de máxima sensibilidad y sólo cuando consideramos estabilizados los nuevos niveles de función pineal (5 semanas) iniciamos la inducción con DMBA. En el segundo caso, las maniobras experimentales fueron aplicadas tras comprobar la existencia de tumoraciones mamarias (diámetro > 1 cm.) y estudiando en detalle sus características anatomopatológicas.

2 - DISCUSION DE LOS RESULTADOS

2.1 - Estado funcional de la pineal

Los estudios ultraestructurales llevados a cabo en la glándula pineal de animales pertenecientes a los grupos O, E, EB, EH, EF, CEH y CEF demostraron la existencia de signos claros de hiperactividad glandular en las pineales de ratas sometidas a privación de luz, especialmente cuando a la ceguera se unió alguna de las maniobras conocidas como potenciadoras de la actividad pineal.

Uno de estos signos es el aumento en la concentración de gotas lipídicas en el citoplasma de los pinealocitos (Gonzalez G., Blazquez E. 1975). Nosotros encontramos un notorio aumento de los lípidos pineales de las ratas ciegas, apreciable también, aunque en menor grado, en los animales O (intactos, tratados sólo con DMBA). En estos últimos, su significación habría que buscarla, no en la hiperactividad inducida por la privación de luz sino en una respuesta reactiva de la glándula frente al crecimiento tumoral, tal como propusieron Prop N. (1965) y Tapp E. (1980 a, 1980 b).

Quizás el hallazgo más llamativo e interesante fué la gran incidencia de cuerpos mieloides (llamados así por su semejanza con las vainas mielínicas) en los animales ciegos, mientras que no aparecen en los controles. Ya habían sido descritos por Porter K.R., Yamada E. (1960) y Nguyen-Legros J., Durand J.P. (1974) en vertebrados inferiores y por Pévet P., Saboureau M. (1973) y Mc Nulty J.A., Drombrowski T.A. (1980) en mamíferos en los momentos de inactividad reproductora. Recientemente Samarasinghe D.D. y cols. (1983) lo describen en el ratón, aunque matizan que aparecen en escaso número y raramente asociados a lípidos. En nuestros animales ciegos, aparecen con mucha frecuencia unidos a gotas lipídicas. El significado funcional de los cuerpos mieloides no ha sido aún totalmente aclarado en los mamíferos, Pévet P. y cols. (1976) suponen que tienen que estar en alguna forma relacionados con la actividad fotoneuroendocrina de la glándula.

Otros hallazgos morfológicos sugestivos de hiperactividad glandular fueron la elevada concentración de lisosomas y el aumento de la superficie nuclear, merced a la aparición de numerosas invaginaciones de la membrana carioplasmática (Tapp E. 1980 b).

En muchos casos las pineales de los animales ciegos mostraron signos degenerativos, tales como microcavidades, picnosis nuclear, etc.. Estas alteraciones creemos que no son debidas a la edad de los animales (5-6 meses), ya que su descripción no aparece en estudios sobre cambios estructurales dependientes de la edad, al menos en animales de estas características (Johnson J.E. 1980). Dos son las causas que consideramos con mayor probabilidad, por un lado los efectos directos del tóxico administrado (DMBA), sobre los que no hay estudios a nivel de

ultraestructura pineal o, como sugiere Relkin R. (1976), los cambios degenerativos podrían ser el resultado final de glándulas crónicamente hiperactivas.

Finalmente, como signo indirecto de hiperactividad pineal o al menos de sensibilización a las acciones pineales, valoramos las reducciones en el peso corporal experimentadas por los animales E, EB, EH y EF, con respecto a sus homólogos pinealectomizados, de acuerdo con lo establecido en numerosos trabajos (Reiter R.J. 1981, 1983; Sánchez-Barceló E.J. y cols. 1985 a).

2.2 - ¿Influye la actividad pineal en la génesis de tumores mamarios?

En nuestros resultados se aprecian claras diferencias pineal-dependientes en los parámetros epidemiológicos. Así, la incidencia tumoral en los animales con hiperactividad pineal fue menor que en los pinealectomizados, destacando el hecho de la no aparición de tumores en las ratas ciegas sometidas a restricciones en su dieta. El tiempo de latencia tumoral fue significativamente menor en los animales pinealectomizados y el crecimiento tumoral, valorado a partir de la medida de su superficie, fue mayor en los animales pinealectomizados. De estos datos puede deducirse que la actividad pineal juega un papel importante como inhibidor de la inducción de tumores mamarios por agentes cancerígenos químicos. Resultados semejantes a los nuestros han sido descritos por Lapin V. (1978), Tamarkin L. y cols. (1981), Kothari L.S. y cols. (1982), Shah P.N. y cols. (1984) entre otros. En otros modelos tumorales, como los melánicos inducidos por DMBA, melanomas

animales con pinealectomía funcional (exposición a luz continua) y análogos resultados aparecen en los trabajos de Shah P.N. y cols. (1984) y Tamarkin L. y cols. (1981) en animales con ablación pineal. Las discrepancias son aún mayores con Hamilton T. (1969) que encuentra un aumento en la incidencia de fibroadenomas con respecto a los adenocarcinomas en animales en luz continua, siendo éste el único autor que sostiene la tesis de una acción pineal cancerígena. Nuestros datos hacen referencia al total de los tumores obtenidos; así, cuando indicamos que en los animales intactos o pinealectomizados hay la misma incidencia de adenocarcinomas, hacemos omisión de si en el primer caso había o no un mayor número de tumores, ya que esta valoración corresponde al apartado de estudios epidemiológicos anteriormente comentados. En consecuencia podemos concluir que la acción de la pineal se concreta en una reducción de la incidencia tumoral, aumento del tiempo de latencia y reducción en el tamaño y número de los tumores, manteniendo siempre una proporción adenocarcinomas / fibroadenomas semejante.

Aunque la mayor parte de los estudios histológicos revisados se limitan a establecer la proporción entre formas tumorales malignas (adenocarcinomas) o benignas (fibroadenomas), nosotros lo extendimos a la consideración de otras características anatomopatológicas (ver apartado de resultados), de entre las cuales destacamos la elevada frecuencia de hiperplasias ductales, consideradas lesiones premalignas (Middleton P.J. 1965; Beuving L.J. y cols. 1967; Haslam S.Z., Bern H.A. 1977) en los animales pinealectomizados, que mostraban también menor presencia de signos de regresión que las ratas con hiperactividad pineal.

Se ha descrito una localización preferente de los tumores

inducidos por DMBA en las mamas cervicales e inguinales (Huggins C. y cols. 1959, 1961 a, 1961 b; Dao T.L. 1964, 1969). Nuestros resultados en los experimentos II y III confirman estos datos. Sin embargo, el análisis de la distribución topográfica de los tumores en los animales de la serie I, no mostró la existencia de localizaciones selectivas. Probablemente, la razón se encuentre en que partimos de animales que en el momento de la inducción tumoral presentan unas claras diferencias funcionales en el eje hipófiso-gonadal como consecuencia de un distinto nivel de actividad pineal, siendo la hormonodependencia una característica de estos tumores (Mobbs B.G. 1966; Asselin J. y cols. 1977) es fácil justificar diferencias en el patron de localización tumoral, con respecto a lo que ocurre en animales intactos.

2.3 - ¿Cómo puede justificarse la acción inhibidora de la pineal sobre la génesis tumoral?

Como quiera que los principales efectos de la actividad pineal se manifiestan sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas y está, además, comprobado que el entorno hormonal del receptor es un factor determinante en la génesis tumoral (Huggins C. y cols. 1959; Lindsey W.F. y cols. 1981; Yoshida H. y cols. 1982 a), parece lógico pensar que las acciones antitumorales de la pineal esten mediatizadas por una reducción en los niveles de gonadotrofinas y esteroides. En general se acepta que la actividad pineal, inducida por privación de luz, se traduce en una disminución de la concentración sérica e hipofisaria de LH, así como de estradiol circulante (Reiter R.J. 1981, 1983). La bulbectomía olfatoria, subnutrición o exposición al frío potencia los efectos de la privación de luz. Así, la asociación de ceguera + bulbectomía provoca en la rata hembra

una disminución en los pesos relativos de ovarios, útero e hipófisis (Donofrio R.J., Reiter R.J. 1972; Morgan W.W., Reiter R.J. 1982). Resultados análogos se obtienen con la exposición al frío (Reiter R.J. 1968). Los efectos de la asociación de ceguera más subnutrición han sido estudiados fundamentalmente en machos y consisten también en una reducción del peso de los órganos del sistema neuroendocrino reproductor (Sorrentino S. y cols. 1971; Sánchez-Barceló E.J. 1982) y un aumento de la sensibilidad a la melatonina exógena (Blask D.E. y cols. 1980). Los efectos de estas maniobras sobre los niveles séricos o hipofisarios de prolactina son, sin embargo, controvertidos y mientras algunos autores describen en ratas ciegas y bulbectomizadas reducciones en la tasa de esta hormona (Donofrio R.J., Reiter R.J. 1972, Leadem C.A., Blask D.E. 1981, 1982 a, 1982 b), otros (Blask D.E., Reiter R.J. 1975; Pieper D.R., Gala R.R. 1979; Reiter R.J. y cols. 1980) no encuentran variaciones con respecto a los controles.

En nuestros animales, previamente a la inducción tumoral, verificamos como los grupos de hiperactividad pineal E, EH, EB y EF presentaban valores de FSH, LH y estradiol inferiores que los grupos de animales pinealectomizados, manteniéndose estas diferencias hasta el final del experimento, tanto a nivel de sangre como de hipófisis, presentando igualmente estos animales a nivel tumoral una concentración de receptores estrogénicos inferior a la de los animales pinealectomizados o intactos. Estas diferencias eran especialmente importantes en el grupo EH, que mostró los valores más bajos de gonadotrofinas y estradiol. También el grupo de animales ciegos y subnutridos fue el que presentó una menor incidencia tumoral, lo que habla pues a favor de que las acciones antineoplásicas de la pineal estén mediatizadas por sus efectos sobre la síntesis de esteroides gonadales.

2.4 - ¿Influye la actividad pineal sobre el crecimiento de tumores ya desarrollados?

No hemos encontrado en la literatura diseños experimentales que permitan responder correctamente a esta cuestión. Nosotros comenzamos por inducir los tumores y sólo cuando éstos aparecen, después de estudiar en una muestra sus características anatomopatológicas, concentración de receptores estrogénicos y niveles plasmáticos de estradiol, instauramos los distintos tratamientos. Tenemos pues constancia de que partimos de adenocarcinomas ductales (ver apartado de resultados), con una concentración de receptores estrogénicos en el citosol de $62,09 \pm 9,87$ fmol. / mg. de proteína, en animales con $138,17 \pm 8,65$ pgr / ml de estradiol circulante. Las características del modelo tumoral inicial se corresponden con las descritas por otros autores como propias de adenocarcinomas mamarios inducidos por DMBA (Middleton P.J. 1965; Mobbs B.G. 1966; Dao T.L. 1969; Mc Guire W. L., Delagarza M. 1973; Asselin J. y cols. 1977, 1980). Una vez practicadas las maniobras experimentales de activación o supresión de la actividad pineal controlamos la evolución tumoral durante las nueve semanas siguientes. Rápidamente se establecieron claras diferencias en el ritmo de crecimiento tumoral entre animales pinealectomizados o no, siendo mayor en los primeros. Destaca la evolución experimentada por los animales EH en los que la superficie tumoral se reduce linealmente hasta el extremo de que en 6 semanas desaparecen las tumoraciones en todos los animales. La mediación pineal de este efecto antineoplásico es clara, ya que en los animales sometidos al mismo tratamiento más pinealectomía, no se produce esta regresión tumoral. También el número inicial de tumores se redujo en los animales con hiperactividad pineal, mientras que aumenta en los pinealectomizados.

Cuando comparamos la evolución tumoral entre animales control y pinealectomizados se observa que, si bien el crecimiento en estos últimos es mayor, las diferencias no alcanzan el rango de estadísticamente significativas. El hecho de que la activación pineal induzca cambios semejantes con respecto a los animales intactos o pinealectomizados podría deberse a que, en las condiciones de estabulación elegidas (fotoperíodo LD 12 / 12), realmente se produzca una pinealectomía funcional (Reiter R.J. 1977), lo que justificaría la ausencia de diferencias entre animales control y pinealectomizados.

Algunos autores han estudiado la influencia de la pineal sobre el crecimiento de tumores, pero inyectando melatonina exógena. Aunque este modelo experimental no es semejante al nuestro, que trata de "utilizar" sólo la melatonina endógena, sus resultados pueden servirnos como referencia. En este sentido Aubert C. y cols. (1980) demostraron que la melatonina exógena inducía la regresión de adenocarcinomas mamarios, confirmando los efectos antineoplásicos de la pineal.

2.5 - Mecanismo de influencia pineal sobre el crecimiento tumoral

Tal como comentábamos en el punto 2.3 de esta discusión, parece claro que, en la rata, la activación pineal inhibe la liberación de esteroides ováricos (Vaughan G.M. y cols. 1978), pudiendo residir en este hecho su efecto antineoplásico. La activación pineal produce también, según algunos autores, disminución en la síntesis, almacenamiento y secreción de prolactina (Leadem C.A., Blask D.E. 1981). Hay discrepancias sobre cuales son las hormonas que promueven el crecimiento tumoral :

estrógenos, prolactina o ambos. Sin embargo, aunque volveremos más adelante sobre la discusión del papel de la prolactina y/o estrógenos, parece fuera de dudas que estos últimos son un factor determinante del crecimiento tumoral (Daniel P.M., Prichard M.M.L. 1963; Lee C., Oyasu R. 1974; Lee C. y cols. 1981; Blask D.E., Hill S.M. 1985). Consecuentemente una reducción de los esteroides circulantes por efecto de la acción pineal, justificaría la regresión tumoral que encontramos en los grupos de animales con hiperactividad pineal. En efecto, los niveles más bajos de estradiol correspondieron a los grupos EB, EH y EF, pero fue en los animales ciegos subnutridos (EH), donde la concentración de esteroides fue significativamente menor que en los restantes grupos, siendo también en este grupo la regresión gonadal completa en menos de seis semanas. La concentración de receptores estrogénicos en los citosoles del tejido tumoral alcanzó también sus valores más bajos en los grupos EH y EF. La valoración de los receptores estrogénicos nos planteó el problema de que en los grupos de animales con hiperactividad pineal, pero especialmente en el EH, la reducción en la masa tumoral fue tan grande, que tras el sacrificio de los animales no dispusimos de cantidades de tejido suficiente para realizar el inmunoensayo. Sin embargo, agrupando los animales en tres bloques : hiperactividad pineal (E, EB, EH y EF), pinealectomizados (P, EBP, EHP y EFP) y controles (O), apreciamos como la concentración de receptores estrogénicos en los animales del primer bloque se redujo significativamente con respecto al valor inicial, mientras que, en los animales pinealectomizados no se produjeron diferencias con los valores de partida. Danforth D.N. y cols. (1983 a, 1983 b) estudiaron los efectos de la administración de melatonina sobre los receptores estrogénicos de mama y útero, no encontrando diferencias en la concentración de receptores estrogénicos entre las ratas tratadas con melatonina o con el diluyente;

sin embargo, la actividad de los receptores era mayor en los primeros. Este dato plantea diferencias con nuestros resultados, aunque puedan ser explicadas por la distinta metodología empleada. Según observaciones de los propios autores (Danforth D.N. y cols. 1983 a, 1983 b) el grado de homogenización de la muestra influye enormemente en los resultados. Además nosotros medimos receptores totales, mientras que los datos anteriormente citados se refieren a receptores libres. Más acordes con nuestros datos están los de Tamarkin L. y cols. (1982), que en mujeres con tumores mamarios encuentran reducción en la concentración de receptores estrogénicos junto con niveles elevados de melatonina y, aunque con un modelo tumoral distinto, los de Moeller H. y cols. (1983), que describen una disminución en los receptores androgénicos prostáticos en ratas tratadas con melatonina o deprivadas de luz.

Como consecuencia de lo anteriormente expuesto, consideramos que la inhibición pineal-dependiente del crecimiento tumoral es una consecuencia del bloqueo en la liberación de esteroides gonadales capaces de promover el desarrollo del tejido mamario.

2.6 - ¿Es posible hablar de acciones antiestrogénicas pineales?

Hasta este punto hemos visto como se establece una relación hiperactividad pineal - reducción del estradiol - inhibición del crecimiento tumoral, que justifica las acciones antineoplásicas de la pineal. Pero hay también una característica de la actividad pineal que considerabamos interesante estudiar en este contexto. Se trata de las posibles acciones directas de las hormonas pineales sobre el tejido tumoral.

Estas acciones serían de naturaleza antiestrogénica. Las acciones de la pineal sobre órganos periféricos fueron ya sugeridas por Debeljuk L. y cols. (1971) y su naturaleza antiesteroidea por Alonso R. y cols. (1978). Estudios posteriores de diversos grupos, realizados en machos, han confirmado estas hipótesis (Shirama K. y cols. 1981, 1982; Buzzell G.R. y cols. 1984; Mediavilla M.D. y cols. 1985). Para verificar la hipótesis de las posibles acciones antiestrogénicas pineales como mediadores de la acción antitumoral, diseñamos la tercera serie experimental en la que, partiendo de animales con adenocarcinomas perfectamente valorados, suprimimos mediante ovariectomía bilateral las principales fuentes de estradiol endógeno y tratamos a todos los animales con dosis idénticas de hormona exógena. Tras realizar las consiguientes maniobras inductoras de hiperactividad pineal o pinealectomía, observamos como hay una clara diferencia en la evolución tumoral entre ambos grupos de animales. Así, mientras en los pinealectomizados los tumores crecieron en forma exponencial, en los grupos de hiperactividad pineal el tumor se reducía de tamaño, especialmente en los animales ciegos y subnutridos (CEH). Dado que en este caso las cantidades de estradiol eran semejantes en todos los grupos, sólo dos hipótesis podrían explicar los resultados :

a) Acciones antiestrogénicas de las hormonas pineales sobre los tejidos esteroideo-dependientes, entre ellos las mamas.

b) Que la actividad pineal influya el desarrollo tumoral, a través de cambios en la síntesis y/o liberación de otras hormonas, como la prolactina.

En cuanto a esta segunda hipótesis no podemos rechazarla

con datos propios, ya que no disponíamos del R.I.A. de prolactina, desconociendo lo que ocurría con esta hormona en nuestros animales. Hay, sin embargo, trabajos de otros autores sobre el papel de la prolactina en el desarrollo de los tumores inducidos por DMBA. De acuerdo con Welsch C.W., Nagasawa H. (1977), la prolactina sería la hormona más importante en el desarrollo de este tipo de tumores. Experimentos basados en la administración de antiprolactina (Butler T.P., Pearson O.H. 1971), drogas inhibitoras de la liberación de prolactina (Formelli F. y cols. 1983) o prolactina (Pearson O.H. y cols. 1969) apoyan el papel de la prolactina como inductor del desarrollo tumoral. Sin embargo, parece claro que la presencia de esteroides es necesaria para el crecimiento prolongado del tumor, aún en presencia de concentraciones elevadas de prolactina circulante (Sinha D. y cols. 1973; Leung B.S., Sasaki G.H. 1975). Quizás los datos más clarificadores sobre este problema sean los aportados por Gala R.R., Loginsky S.J. (1973) y Nagasawa H. y cols. (1973) que miden los niveles circulantes de prolactina a lo largo del proceso de desarrollo tumoral, desde la inducción, fase de crecimiento rápido, fase estacionaria y regresión, encontrando siempre valores comprendidos en el rango de la normalidad, lo que hace pensar que los efectos estimuladores del crecimiento obtenidos con administración de hormona exógena, puedan no responder a efectos farmacológicos. Kelly P.A. y cols. (1974) describieron la existencia de receptores para la prolactina en tumores mamarios inducidos por DMBA, pero no hay una correlación entre el número de receptores, unión de la prolactina a los receptores, grado de crecimiento tumoral y niveles circulantes de hormona (Holdaway I.M., Friesen H.G. 1976; De Sombre E.R. y cols. 1976; Smith R.D. y cols. 1976). Estudios recientes de Blask D.E., Hill S.M. (1985) demuestran que la adición de prolactina a cultivos celulares de tumor mamario humano, no modifican la proliferación celular,

confirmando así otros datos en el mismo sentido (Shafie S., Brooks S.C. 1977). Finalmente, dentro de la controversia existente sobre los efectos de la acción pineal sobre la síntesis y/o liberación de prolactina, consideramos que el trabajo de Pieper D.R. y Gala R.R. (1979) ofrece la mayor fiabilidad, ya que realizan la medida de la hormona en tomas seriadas, en animales cateterizados, con lo que, además de evitar los errores de medida derivados del "stress" por el éter, obtienen información sobre los ritmos circadianos de liberación de la hormona, mientras que otros autores (Leadem C.A., Blask D.E. 1982 a, 1982 b) realizan la medida tras decapitación de los animales a una misma hora, con lo que puede haber errores graves, sobre todo si alguno de los grupos experimentales está integrado por animales ciegos, ya que la ausencia del "imput" lumínico hace que exista desincronización entre los ritmos de liberación de la hormona en los distintos animales. Pieper D.R., Gala R.R. (1979) concluyen que la pineal, los bulbos olfatorios y el fotoperíodo no están implicados en la regulación del pico vespertino de liberación de prolactina en ratas ovariectomizadas y tratadas con esteroides. Reiter R.J. y cols. (1980) en ratas ciegas bulbectomizadas tampoco encuentran variaciones en la concentración hipofisaria de prolactina con respecto a los animales intactos.

A la vista de lo anteriormente expuesto parece justificable abandonar, en principio, la segunda hipótesis.

Los datos a favor del estradiol como principal agente inductor del desarrollo tumoral son numerosos. La ovariectomía en ratas antes o inmediatamente después de la administración del DMBA suprime el desarrollo de adenocarcinomas (Welsch C.W. 1985). Estudios in vitro sobre células tumorales humanas demuestran que la adición de estradiol al medio

de cultivo incrementa la síntesis de ADN y el número de células (Blask D.E., Hill S.M. 1985). Estos mismos autores llegan, con estudios in vitro, a conclusiones semejantes a las nuestras, obtenidas in vivo. Observan como la adición de melatonina al medio de cultivo, cuando éste contiene un 10 % de suero fetal de ternera, inhibe la proliferación celular y la síntesis de ADN, disminuyendo el efecto antimitótico de la melatonina a medida que se reduce la concentración de suero en el medio, siendo nula en medios de cultivo desprovistos de suero. Estos resultados avalan la hipótesis de que la melatonina ejerce acciones directas sobre el tejido tumoral, pero, a través de algún componente del suero. Dado que el suero fetal de ternera posee abundancia de estradiol, probaron a añadir esteroide a un medio de cultivo desprovisto de suero. El estradiol incrementaba la proliferación celular y este efecto estimulante era suprimido por la adición de melatonina al medio (Blask D.E., Hill S.M. 1985). Nosotros realizamos un experimento en el que mediante ovariectomía, asociada a tratamiento con estradiol, garantizamos que la tasa circulante de esta hormona es la misma en todos los casos, de tal forma que, si la actividad pineal modifica el crecimiento de los tumores mamarios, en este caso los efectos antitumorales no podrán atribuirse a un descenso de la síntesis y/o liberación de estradiol. En nuestro trabajo podemos observar como la actividad pineal (grupos CEF y CEH) inhibió el desarrollo tumoral, en comparación con lo sucedido en los animales pinealectomizados. Al igual que en los demás estudios presentados hasta ahora, los efectos más notables aparecieron en las ratas con asociación de ceguera y subnutrición, animales en los que además de la disminución en la superficie tumoral, se apreció una reducción en el número de tumores. Precisamente la potencia del efecto antineoplásico en los animales CEH, impidió disponer de tejido tumoral suficiente para la determinación de receptores estrogénicos. Sin

embargo, considerando un "pool" de animales con hiperactividad pineal (CEH + CEF) se aprecia que la concentración de receptores estrogénicos es menor que la inicial, no ocurriendo lo mismo con los pinealectomizados. Parecería lógico que, siendo la concentración plasmática de estradiol semejante en todos los casos, no se presentaran diferencias tampoco en cuanto a la concentración de receptores estrogénicos. Sin embargo este hecho podría explicarse asumiendo que, como consecuencia de la actividad pineal, se haya producido una traslocación de los receptores al núcleo, tal y como se ha descrito para antiestrógenos como el tamoxifen (Sutherland R. y cols. 1977); de esta forma se produciría un descenso en la concentración de receptores en el citosol, sin que el número total de los mismos sufriera variación.

A la vista de todo lo anteriormente expuesto, y con las limitaciones en que la no disponibilidad del R.I.A. de prolactina nos coloca, consideramos que hay bases suficientes para mantener la hipótesis de las acciones antiestrogénicas como un componente del efecto antineoplásico de la actividad pineal.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- Nuestro trabajo aporta un modelo de estudio diferenciado de la influencia de los distintos niveles de actividad pineal sobre : a) la inducción y b) el crecimiento de tumores mamarios hormonodependientes, con criterios epidemiológicos, morfoestructurales y funcionales.

2.- Los estudios ultraestructurales de las pineales, así como los morfológicos y funcionales del eje hipófiso-gonadal, demuestran que la asociación de ceguera con bulbectomía olfatoria, subnutrición o exposición al frío son modelos válidos de animales con hiperactividad pineal. Esta afirmación está basada en :

- * Presencia, en la pineal de estos animales, de cuerpos mieloides, acúmulos de lípidos y otros signos aceptados como de hiperactividad celular.

- * Signos de atrofia y bloqueo madurativo en las gónadas de los animales sometidos a las maniobras anteriormente mencionadas.

- * Reducción en el peso corporal e hipofisario.

- * Reducción en los niveles de gonadotrofinas y estradiol.

3.- La actividad pineal es un factor que antagoniza la génesis de tumoraciones mamarias inducidas por cancerígenos químicos como el 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA). Esta acción antitumoral se

confirma en los siguientes hechos :

- * La pinealectomía disminuye el tiempo de latencia en la aparición de los tumores, mientras que la hiperactividad pineal lo alarga.

- * La incidencia tumoral se vió favorecida por la ablación de la glándula pineal. En los animales con hiperactividad pineal los tumores o no aparecieron o su incidencia fue siempre menor que en los pinealectomizados e intactos.

- * En los animales pinealectomizados el número de tumores, así como su superficie, fue mayor que en los sometidos a maniobras potenciadoras de la actividad pineal.

- * La concentración de receptores estrogénicos citosólicos en el tejido tumoral fue menor en los animales con hiperactividad pineal.

- * La hiperactividad pineal origina un descenso en los niveles circulantes de estradiol, que podría ser una de las causas directas del efecto antitumoral, ya que el estradiol está considerado como el principal factor hormonal del desarrollo de los adenocarcinomas mamarios inducidos por DMBA.

4.- La actividad pineal inhibe el crecimiento de tumores mamarios previamente inducidos, como se deduce de los siguientes hechos :

- * La pinealectomía provoca un incremento en el número y superficie tumorales. Por el contrario, los animales con hiperactividad pineal presentaron una reducción tanto en el número de tumores como en su superficie. En algunos casos la regresión tumoral fue completa.

- * Los animales con hiperactividad pineal mostraron

un descenso en la concentración de receptores estrogénicos citosólicos en el tejido tumoral, así como de la tasa de estradiol circulante, en relación a los valores previos a la realización de las maniobras potenciadoras de la actividad pineal. Los animales pinealectomizados presentaron mayor concentración de receptores estrogénicos y mayor tasa de estradiol que los sometidos a hiperactividad pineal.

5.- Los efectos antitumorales de la actividad pineal también podrían ser explicados, al menos en parte, por acciones antiestrogénicas directas de alguna de las secreciones pineales a nivel del tumor, ya que :

* Manteniendo constantes los niveles de estradiol, mediante ovariectomía y terapia sustitutiva con hormona exógena, la hiperactividad pineal también induce una marcada regresión tumoral. La pinealectomía provoca el efecto contrario.

* En las condiciones anteriormente citadas de estradiol constante, la concentración de receptores estrogénicos citosólicos en el tejido tumoral se reduce en los animales con hiperactividad pineal. Este efecto es semejante al descrito tras la administración de antiestrógenos como el tamoxifen.

6.- La actividad pineal fue determinante en el número de tumores producidos, en su tiempo de latencia, en la superficie tumoral; sin embargo, las características anatomopatológicas de los tumores producidos fueron, en todos los casos, semejantes, predominando los adenocarcinomas sobre los fibroadenomas. La única diferencia encontrada fue en cuanto a la presencia de signos de regresión, que fue mayor en los tumores de animales con hiperactividad pineal.

7.- En cuanto a las características anatomopatológicas de las mamas no tumorales, cabe destacar un aumento en la incidencia de lesiones aceptadas como premalignas (hiperplasia ductal) en los animales pinealectomizados.

8.- Como corolario de las conclusiones anteriormente citadas, defendemos la hipótesis de que la glándula pineal ejerce acciones inhibitoras de la génesis y crecimiento de tumores mamarios hormonodependientes, probablemente a través de acciones de tipo antigonadotrófico y / o antiestrogénico.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- AAMDAL S., BORMER O., JORGENSEN O., HOST H., ELIASSEN G., KAALHUS O., PIHL A (1984). Estrogen receptors and long-term prognosis in breast cancer. *Cancer* 53, 11 : 2525-2529.
- AITKEN S.C., LIPPMAN M.E. (1982). Hormonal regulation of net DNA synthesis in MCF-7 human breast cancer cells in tissue culture. *Cancer Res.* 42 : 1727-1735.
- AKAGI M., IWAKI J., KIMURA M., KIHARA S., MAENO M., NISHIMURA R., ARAKI K., EGAMI H., YAMASHITA J., SHIGAKI N., FUJINO N. (1983). Biological and clinical analysis of breast cancer in relation to hormone receptors. *Gan No Rinsho* 29, 6 : 632-636.
- ALLEGRA J.C., LIPPMAN M.E., THOMPSON E.B., SIMON R., BARLOCK A., GREEN L., HUFF K.K., DO H.M.T., AITKEN S.C. (1979). Distribution, frequency, and quantitative analysis of estrogen, progesterone, androgen and glucocorticoid receptors in human breast cancer. *Cancer Res.* 39 : 1447-1454.
- ALONSO R., PRIETO L., HERNANDEZ C., MAS M. (1978). Antiandrogenic effects of the pineal gland and melatonin in castrated and intact prepubertal male rats. *J. Endocrinol.* 79 : 77-83.
- ALTMAN P.L., DITTMER D.S. (1974). *Biology Data Book*. 2a ed., volúmen III, Federation of American Societes for Experimental Biology, Bethesda, Maryland, pag. 1457.
- ANISIMOV V.N., KHAVINSON V.Kh., MOROZOV V.G., DILMAN V.M. (1973 a). The decrease of the hypothalamus-pituitary system to estrogen action under the influence of pineal extract in old female rats. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 213 : 483-485.
- ANISIMOV V.N., MOROZOV V.G., KHAVINSON V.Kh., DILMAN V.M. (1973 b). Correlation of anti-tumor activity of pineal and hypothalamic extracts, melatonin and sijetin in mouse transplantable mammary cancer. *Vopr. Onkol.* 19 : 99-101.
- ANTONIADES K., SPECTOR H. (1979). Correlation of estrogen receptor levels with histology and cytomorphology in human mammary cancer. *Am. J. Clin. Pathol.* 71, 5 : 497-503.
- ARAFAH B.M., MANNI A., PEARSON O.H. (1980). Effect of hypophysectomy and hormone replacement on hormone receptor levels and the growth of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in the rat. *Endocrinology* 107, 5 :

1364-1369.

- ARCHER F.L., ORLANDO R.A. (1968). Morphology, natural history, and enzyme patterns in mammary tumors of the rat induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Cancer Res.* 28 : 217-224.
- ARSTILLA A.V. (1967). Electron microscopies studies on the structure and histochemistry of the pineal gland of the rat. *Neuroendocrinology*, suppl. 2 :1-101.
- ASSELIN J., KELLY P.A., CARON M.G., LABRIE F. (1977). Control of hormone receptor levels and growth of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors by estrogens, progesterone and prolactin. *Endocrinology* 101, 3 : 666-671.
- ASSELIN J., LABRIE F. (1978). Effects of estradiol and prolactin on steroid receptor levels in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors and uterus in the rat. *J. Steroid Biochem.* 9 : 1079-1082.
- ASSELIN J., MELANCON R., MOACHON G., BELANGER A. (1980). Characteristics of binding to estrogen, androgen, progestin, and glucocorticoid receptors in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors and their hormonal control. *Cancer Res.* 40 : 1612-1622.
- AUBERT C., BOHUON C. (1970). Dépigmentation produite chez le hamster doré par l'administration d'une dose per os de 9,10-dimethylbenzanthracène. Rôle de l'épiphyséctomie. *C. R. Acad. Sc. Paris* 271 : 281-284.
- AUBERT C., PRADE M., BOHUON C. (1970). Effect de la pinéalectomie sur les tumeurs mélaniques du hamster doré induites par l'administration (per os) d'une seule dose de 9-10 diméthyl 1-2 benzanthracène. *C. R. Acad. Sc. Paris* 271 : 2465-2468.
- AUBERT C., JANIAUD P., LECALVEZ J. (1980). Effect of pinealectomy and melatonin on mammary tumor growth in sprague-dawley rats under different conditions of lighting. *J. Neural Transm.* 47 : 121-130.
- AXELROD J.R., WURTMAN R.J., SNYDER S.H. (1965). Control of H.I.O.M.T. activity in the rat pineal gland by environmental lighting. *J. Biol. Chem.* 240 : 949-954.
- AYDIN G., ZINCKE H. (1982). Safe technique for repeated venipuncture in the rat. *Urology* 20, 2 : 160-161.
- BALEMANS M.G.M. (1979). The indole metabolism in the pineal gland. *Progr. Brain Res.* 52 : 222.
- BALEMANS M.G.M., PEVET P., LEGERSTEE W.C., NEVO E. (1980). Melatonin and 5-metoxtryptophol synthesis in the pineal, the retina and the Harderian gland in the male

- rat (*Spalax ehrenbergi*) and the pineal of the mouse "eyeless". *J. Neural Transm.* 49 : 247-255.
- BANERJEE S., MARGULIS L. (1973). Mitotic arrest by melatonin. *Exp. Cell. Res.* 78 : 314-318.
 - BARDASANO J.L. (1978). *La glándula pineal*. Ed. H. Blume. Madrid.
 - BARDOS T.J., GORDON H.L., CHMIELEWICZ Z.F., KUTZ R.L., NADKARNI M.V. (1968). A systematic investigation of the presence of growth-inhibitory substances in animal tissues. *Cancer Res.* 28 : 1620-1630.
 - BARONE R.M., DAS GUPTA T.K. (1970). Role of pinealectomy on Walker 256 carcinoma in rats. *J. Surg. Oncol.* 2, 4 : 313-322.
 - BARONE R.M., ABE R., DAS GUPTA T.K. (1972). Pineal ablation in methylcholanthrene-induced fibrosarcoma. *Surg. Forum* 23 : 115-116.
 - BARTKE A., CROFT B.T., DALTERIO S. (1975). Prolactin restores plasma testosterone levels and stimulates testicular growth in hamsters exposed to short daylength. *Endocrinology* 97 : 1601-1604.
 - BARTSCH H., BARTSCH C. (1981). Effect of melatonin on experimental tumors under different photoperiods and times of administration. *J. Neural Transm.* 52 : 269-279.
 - BARTSCH C., BARTSCH H., JAIN A.K., LAUMAS K.R., WETTERBERG L. (1981). Urinary melatonin levels in human breast cancer patients. *J. Neural Transm.* 52 : 281-294.
 - BARTSCH C., BARTSCH H., FLUCHTER S.H., ATTANASIO A., GUPTA D. (1985). Evidence for modulation of melatonin secretion in men with benign and malignant tumors of the prostate : relationship with the pituitary hormones. *J. Pineal Res.* 2 : 121-132.
 - BAULIEU E.E. (1972). "A 1972 survey of the mode of action of steroid hormones. Proceedings of the 4th International Congress of Endocrinology", Washington, junio 1972 (Ed. Scow, R.O.) ICS 273. *Excerpta Medica*. Amsterdam. pag. 30.
 - BAYARD F., DAMILANO S., ROBEL P., BAULIEU E.E. (1978). Cytoplasmic and nuclear estradiol and progesterone receptors in human endometrium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 46,4 : 635-648.
 - BEATSON G.T. (1896). On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma : suggestion for a new method of treatment with illustrative cases. *Cancer* 2 : 104-107.
 - BENSON B., MATTHEWS M.J. (1980). Possible role of prolactin and pineal prolactin-regulating substances in pineal-mediated gonadal atrophy in hamsters. *Horm. Res.*

12 : 137-148.

- BENSON E.A., HOLDAWAY I.M. (1982). Regulation of insulin binding to human mammary carcinoma. *Cancer Res.* 42 : 1137-1141.
- BERGMANN W., ENGEL P. (1950). Über den einfluss von zirbelextrakten auf tumoren bei weissen mäusen und bei menschen. *Wien. Klin. Wrschr.* 62, 5 : 79-82.
- BERNSTON W.E., DESJARDINS C. (1974). Circulating LH and FSH levels and testicular function in hamster during light deprivation and subsequent photoperiodic stimulation. *Endocrinology* 95 : 195-205.
- BEUVING L.J., FAULKIN L.J., DEOME K.B., BERGS V.V. (1967). Hyperplastic lesions in the mammary glands of sprague-dawley rats after 7,12-dimethylbenz(a)anthracene treatment. *J. Nat. Cancer Inst.* 39 : 423-429.
- BEX F., BARTKE A., GOLDMAN B.D., DALTERIO S. (1978). Prolactin growth hormone, luteinizing hormone receptors and seasonal changes in testicular activity in the golden hamster. *Endocrinology* 103 : 2069-2080.
- BINDONI M. (1971). Relationships between the pineal gland and the mitotic activity of some tissues. *Arch. Sci. Biol.* 55 : 3-21.
- BINDONI M., STANZANI S. (1971). Effetti dell'asportazione contemporanea della pineale e dell'ipofisi sulla moltiplicazione cellulare in alcuni organi di ratto. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 47 : 583-587.
- BINDONI M., JUTISZ M., RIBOT G. (1976). Characterization and partial purification of a substance in the pineal gland which inhibits cell multiplication in vitro. *Biochim. Biophys. Acta* 437 : 577-588.
- BITTNER J.J. (1942). The milk-influence of breast tumors in mice. *Science* 95 : 462.
- BLAMEY R.W., BISHOP H.M., BLAKE J.R.S., DOYLE P.J., ELSTON C.W., HAYBITTLE J.L., NICHOLSON R.I., GRIFFITHS K. (1980). Relationship between primary breast tumor receptor status and patient survival. *Cancer* 46, 12 : 2765-2769.
- BLASK D.E. (1984). The pineal : an oncostatic gland ?. *En : The Pineal Gland.* R.J. Reiter, ed. Raven Press, New York, pag. 253-284.
- BLASK D.E., REITER R.J. (1975). The pineal gland of the blind-anosmic female rats : its influence on medial basal hypothalamic LHR, PIF and / or PRF activity in vivo. *Neuroendocrinology* 17 : 362-374.
- BLASK D.E., VAUGHAN M.K., REITER R.J., JOHNSON L.Y., VAUGHAN G.M. (1976). Prolactin-

- releasing and release-inhibiting factor activities in the bovine rat and human pineal gland : in vitro and in vivo studies. *Endocrinology* 99 : 152-162.
- BLASK D.E., NODELMAN J.L. (1979). Antigonadotrophic and prolactin-inhibitory effects of melatonin in anosmic male rats. *Neuroendocrinology* 29 : 406-412.
 - BLASK D.E., NODELMAN J.L. (1980). An interaction between the pineal gland and olfactory deprivation in potentiating the effects of melatonin on gonads, accessory sex organs, and prolactin in male rats. *J. Neurosci. Res.* 5 : 129-136.
 - BLASK D.E., NODELMAN J.L., LEADEM C.A., RICHARDSON B.A. (1980). Influence of exogenously administered melatonin on the reproductive system and prolactin levels in underfeed male rats. *Biol. Reprod.* 22, 3 : 507-512.
 - BLASK D.E., HILL S.M. (1985). Effects of melatonin on cancer : studies on MCF-7 human breast cancer cells in culture. En : Proceedings of the first international conference on melatonin in humans. R.J. Wurtman, Waldhauser F.. Center for Brain Sciences and Metabolism Charitable Trust. Viena.
 - BLOOM H.J.G., RICHARDSON W.W. (1957). Histological grading and prognosis in breast cancer. *Brit. J. Cancer* 11 : 359-369.
 - BOLLA M., CHEDIN M., CHAMBAZ E., GABELLE P. (1984). Récepteurs à oestradiol et à progesterone dans le cancer du sein loco-régional. Correlations cliniques et pronostiques. *Sem. Hop. Paris* 60, 2 : 91-96.
 - BORJESSON B.W., SARFATY G.A. (1981). Estradiol receptors in subpopulations of breast cancer cells isolated from human primary tumors. *Cancer* 47 : 1828-1833.
 - BORJNA J.L., ROCHEFORT H. (1983). Effets et mécanisme d'action des antioestrogènes dans les cancers du sein. *Path. Biol.* 31, 9 : 775-781.
 - BOYLAND E., SYDNOR K.L. (1962). The induction of mammary cancer in rats. *Brit. J. Cancer* 16 : 731-739.
 - BOYLAND E., SIMS P. (1965). Metabolism of polycyclic compounds. The metabolism of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene by rat-liver homogenates. *Biochem. J.* 95 : 780-787.
 - BOYLAND E.S., WITTLIFF J.L. (1975). Specific estrogen binding in rat mammary tumors induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Cancer Res.* 35 : 506-511.
 - BROOKS S.C., SAUNDERS D.E., SINGHAKOWINTA A., VAITKEVICIUS V.K. (1980). Relation of tumor content of estrogen and progesterone receptors with response of patient to endocrine therapy. *Cancer* 46, 12 : 2775-2778.
 - BUELL R.H., TREMBLAY G. (1983). The localization of ³H-estradiol in estrogen

- receptor-positive human mammary carcinoma as visualized by thaw-mount autoradiography. *Cancer* 51, 9 : 1625-1630.
- BUIJS R.M., PEVET P. (1980). Vasopressin and oxytocin containing fibers in the pineal gland and subcommisural organ of the rat. *Cell. Tissue Res.* 205 : 11-17.
 - BURNS J.K. (1973). Administration of melatonin to non-primates and to women with breast carcinoma. *J. Physiol.* 229 : 38 P-39 P.
 - BUSWELL R.S. (1975). The pineal and neoplasia. *Lancet* 1 : 34-35.
 - BUTLER T.P., PEARSON O.H. (1971). Regression of prolactin-dependent rat mammary carcinoma in response to antihormone treatment. *Cancer Res.* 31 : 817-820.
 - BUZZELL G.R., TOMA J.G., CASSEY R.J., HASKINS J (1984). A stereological study of the effects of the pineal gland on the ventral prostate of the rat. *J. Pineal Res.* 1 : 51-60.
 - BYAR D.P., SEARS M.E., MC GUIRE W.L. (1979). Relationship between estrogen receptor values and clinical data in predicting the response to endocrine therapy for patients with advanced breast cancer. *Eur. J. Cancer* 15 : 299-310.
 - BYE P., MC PHERSON K., NEIL A., VESSEY M.P., DOLL R. (1984). Breast cancer and the oestrogen content of oral contraceptives. *Lancet* 1 : 223.
 - CALANDRA R.S., CHARREAU E.H., ROYER DE GIAROLI M., BALDI A. (1984). Incidence of estrogen, progesterone and prolactin receptors in human breast cancer. *Prog. Clin. Biol. Res.* 142 : 97-108.
 - CARDINALI D.P. (1984). Pineal and melatonin actions in reproductive endocrinology. *Arch. Biol. Med. Exp.* 17 : 239-247.
 - CARDINALI D.P., ROSNER J.M. (1971). Retinal localization of the hydroxyindole-o-methyltransferase (HIOMT) in the rat. *Endocrinology* 89 : 301-303.
 - CARDINALI D.P., VACAS M.I., BOYER E.E. (1978). High affinity binding of melatonin in bovine medial basal hypothalamus. *IRCS Med. Sci.* 6 : 357.
 - CAVALLI F., PEDRAZZINI A., MARTZ G., JUNGI W.F., BRUNNER K.W., GOLDHIRSCH A., MERMILLOD B., ALBERTO P. (1983). Randomized trial of 3 different regimens of combination chemotherapy in patients receiving simultaneously a hormonal treatment for advanced breast cancer. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 19, 11 : 1615-1624.
 - CIATTO S., BRAVETTI P., CARDONA G., CATALIOTTI L., CRESCIOLI R., HERD-SMITH A., MESSERI G. (1983). Prognostic role of estrogen receptor determination in breast cancer. *Tumori* 69 : 527-530.

- CIKES M. (1978). Expression of hormone receptors in cancer cells : a hypothesis. Eur. J. Cancer 14 : 211-215.
- CLARK G.M., MC GUIRE W.L. (1983). Prognostic factors in primary breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 3, suppl. 1 : 69-72.
- CLARK G.M., OSBORNE C.K., MC GUIRE W.L. (1984). Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. J. Clin. Oncol. 2, 10 : 1102-1109.
- CLAVEL B., GEST J. (1983). Place de la détermination des récepteurs hormonaux dans la stratégie thérapeutique des cancers du sein. Path. Biol. 31, 10 : 809-818.
- COHEN N.D., HILF R. (1974). Influence of insulin on growth and metabolism of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors. Cancer Res. 34 : 3245-3252.
- COHEN N.D., HILF R. (1975). Influence of insulin on estrogen-induced responses in the R3230AC mammary carcinoma. Cancer Res. 35 : 560-567.
- COHEN M., LIPPMAN M., CHABNER B. (1978). Role of pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer. Lancet 2 : 814-816.
- COLE P. (1974). Epidemiology of human breast cancer. J. Invest. Dermatol. 63, 1 : 133-137.
- CONTESSO G., DELARUE J.C., MOURIESSE H., MAY-LEVIN F., GARNIER H. (1983). Anatomopathologie du cancer du sein et récepteurs hormonaux. Path. Biol. 31, 9 : 747-754.
- COOKE T., SHIELDS R., GEORGE D., MAYNARD P., GRIFFITHS K. (1979). Oestrogen receptors and prognosis in early breast cancer. Lancet 1 : 995-997.
- COOPER A.P. (1836). The principles and practice of surgery. vol. 1, 333. Londres.
- COS S. (1983). Influencia del frio como factor potenciador de la respuesta antigonadotrófica de la glándula pineal. Tesina de Licenciatura. Universidad de Santander.
- COS S., MEDIAVILLA M.D., SILOS I., SANCHEZ-BARCELO E.J. (1983). Efectos de la exposición prolongada al frio sobre la función pineal. Endocrinología 30, 4 : 152.
- COS S., MEDIAVILLA M.D., SILOS I., SANCHEZ-BARCELO E.J. (1984). Potenciación, por frio, de los efectos antigonadotróficos de la privación de luz o la administración de melatonina. Resúmenes del XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. Murcia.
- CROWE J.P., GORDON N.H., HUBAY C.A., PEARSON O.H., MARSHALL J.S., MANSOUR E.G.,

- HERMANN R.E., JONES J.C., FLYNN W.J., MC GUIRE W.L. (1984). The prognostic importance of estrogen receptor level for stage I breast cancer patients. *Curr. Surg.* 41, 1 : 24-26.
- CSABA G., BODOKY M., FISCHER J., ACS T (1966). The effect of pinealectomy and thymectomy on the immune capacity of the rat. *Experientia* 22, 3 : 168-169.
 - CSABA G., BARATH P. (1975). Morphological changes of thymus and the thyroid gland after postnatal extirpation of pineal body. *Endocrinologia Experimentalis* 9 : 59-67.
 - CHANG N., EBELS I., BENSON B. (1979). Preliminary characterization of bovine pineal prolactin releasing (PPRF) and release-inhibiting factor (PPIF) activity. *J. Neural Transm.* 46 : 139-151.
 - CHEN H.J., REITER R.J. (1980). The combination of twice daily luteinizing hormone-releasing factor administration and renal pituitary homografts restores normal reproductive organ size in male hamsters with pineal mediated gonadal atrophy. *Endocrinology* 106 : 1382-1385.
 - DAFNEY N. (1980). Two photic pathways contribute to pineal evoked responses. *Life Sci.* 26 : 737-742.
 - DALTON A.J., HAGUENAU F. (1962). *Tumors induced by viruses.* Academic Press. New York.
 - DANFORTH D.N., TAMARKIN L., LIPPMAN M. (1983 a). Melatonin increases oestrogen receptor binding activity of human breast cancer cells. *Nature* 305 : 323-325.
 - DANFORTH D.N., TAMARKIN L., DO R., LIPPMAN M. (1983 b). Melatonin-induced increase in cytoplasmic estrogen receptor activity in hamster uteri. *Endocrinology* 113, 1 : 81-85.
 - DANIEL P.M., PRICHARD M.M.L. (1963). The response of experimentally induced mammary tumours in rats to hypophysectomy and to pituitary stalk section. *Brit. J. Cancer* 17, 3 : 446-453.
 - DANIEL P.M., PRICHARD M.M.L. (1964). Three types of mammary tumour induced in rats by feeding with DMBA. *Brit. J. Cancer* 18, 3 : 513-520.
 - DANIEL P.M., PRICHARD M.M.L. (1967). Further studies on mammary tumours induced in rats by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA). *Int. J. Cancer* 2 : 163-177.
 - DAO T.L. (1964). Carcinogenesis of mammary gland in rat. *Prog. Exp. Tumor Res.* 5 : 157-216.

- DAO T.L. (1969). Mammary cancer induction by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene : Relation to age. *Science* 165 : 810-811.
- DAO T.L. (1971). Inhibition of tumor induction in chemical carcinogenesis in the mammary gland. *Prog. Exp. Tumor Res.* 14 : 59-88.
- DAO T.L., GAWLAK D. (1963). Direct mammotrophic effect of a pituitary homograft in rats. *Endocrinology* 72 : 884-892.
- DAO T.L., NEMOTO T. (1980). Steroid receptors and response to endocrine ablations in women with metastatic cancer of the breast. *Cancer* 46, 12 : 2779-2782.
- DAS GUPTA T.K. (1968). Influence of the pineal on the growth and spread of malignant tumors. *Surg. Forum* 19 : 83-84.
- DAS GUPTA T.K., TERZ J. (1967 a). Influence of pineal body on melanoma of hamsters. *Nature* 213 : 1038-1040.
- DAS GUPTA T.K., TERZ J. (1967 b). Influence of pineal gland on the growth and spread of melanoma in the hamster. *Cancer Res.* 27 : 1306-1311.
- DAVIES P., POWELL-JONES W., NICHOLSON R.I., GRIFFITHS K. (1977). The specificity of the oestrogen receptor of DMBA-induced mammary tumours of the rat. *Eur. J. Cancer* 13 : 1421-1427.
- DAYA S., POTGIETER B. (1982). Effects of sex steroids on pineal enzymes. *S. Afr. J. Sci.* 78 : 174-177.
- DEBELJUK L., FEDER V., PAULUCCIO O. (1970). *Endocrinology* 87 : 1358-1360. Citado por Minneman K.P. y Wurtman R.J. 1975.
- DEBELJUK L., VILCHEZ J.A., SCHNITMAN M.A., PAULUCCI O.A., FEDER V.M. (1971). Further evidence for a peripheral action of melatonin. *Endocrinology* 89 : 1117-1119.
- DE SOMBRE E.R., JOHNSON E.S., WHITE W.F. (1976). Regression of rat mammary tumours effected by a gonadoliberin analog. *Cancer Res.* 36 : 3830-3833.
- DE WAARD F. (1969). *Int. J. Cancer* 4 : 577. Citado por Williams R.H. Tratado de Endocrinologia, cap. 28.
- DIBELLA L., SCALERA G., ROSSI M.T. (1979). Perspectives in pineal function. En : *The Pineal Gland of vertebrates including man. Progress in Brain Research* 52. Ed. J.A. Kappers, P. Pevet, Elsevier, Amsterdam, pag. 475-478.
- DIETRICH W., GORLICH M. (1984). Estradiol receptors in the cytosol of N-nitrosomethylurea induced mammary tumors of the rat. Influence of nuclei on the

- citoplasmic estradiol receptor. Arch. Geschwulstforsch. 54, 1, S : 13-23.
- DILMAN V.M. (1971). Age-associated elevation of hypothalamic threshold to feedback control and its role in development, ageing and disease. Lancet 1 : 1211-1219.
 - DILMAN V.M., ANISIMOV V.N., OSTROUMOVA M.N., MOROZOV V.G., KHAVINSON V.Kh., AZAROVA M.A. (1979). Study of the anti-tumor effect of polypeptide pineal extract. Oncology 36 : 274-280.
 - DONEGAN W.L., HARTZ A.J., RIMM A.A. (1978). The association of body weight with recurrent cancer of the breast. Cancer 41, 4 : 1590-1594.
 - DONOFRIO R.J., REITER R.J. (1972). Depressed pituitary prolactin levels in blinded anosmic female rats : Role of the pineal gland. J. Reprod. Fert. 31 : 159-162.
 - DREXLER J., MEANEY T.F., MC CORMACK L.J. (1957). The calcified pineal body and carcinoma. Cleveland Clin. Quart. 24 : 242-247.
 - DUNNING W.F., CURTIS M.R., EISEN M.J. (1940). The carcinogenic activity of methylcholanthrene in rats. Amer. J. Cancer 40 : 85-127.
 - EBELS I. (1980). A survey of the location, isolation and identification of indoles, pteridines and some unknown active substances in sheep pineals. The possible significance of pteridines for the neuroendocrine control of neoplastic growth. J. Neural Transm. 49 : 87-105.
 - ECKERT R.L., KATZENELLENBOGEN B.S. (1982). Effects of estrogens and antiestrogens on estrogen receptor dynamics and the induction of progesterone receptor in MCF-7 human breast cancer cells. Cancer Res. 42 : 139-144.
 - EECHAUTE W., DE THIBAUT DE BOESINGHE, LACROIX E. (1983). Steroid metabolism and steroid receptors in dimethylbenz(a)anthracene-induced rat mammary tumors. Cancer Res. 43 : 4260-4265.
 - EL-DOMEIRI A.A.H., DAS GUPTA K.D. (1973). Reversal by melatonin of the effect of pinealectomy on tumor growth. Cancer Res. 33 : 2830-2833.
 - EL-DOMEIRI A.A.H., DAS GUPTA T.K. (1976). The influence of pineal ablation and administration of melatonin on growth and spread of hamster melanoma. J. Surg. Oncol. 8 : 197-205.
 - ELLIS L.C. (1972). Inhibition of rat testicular androgen synthesis in vitro by melatonin and serotonin. Endocrinology 90 : 17-28.
 - ELWOOD J.M., GODDOLPHIN W. (1980). Oestrogen receptors in breast tumours : associations with age, menopausal status and epidemiological and clinical features

- in 735 patients. Brit. J. Cancer 42 : 635-644.
- ENGEL P. (1934). Über den einfluss von hypophysenvorderlappen-hormonen und epi-hormonen auf das wachstum von impftumoren. Z. Krebsforsch. 41 : 281-291.
 - ENGELBART K., GERICKE D. (1964 a). Vergleichende untersuchungen über die induktion von mammacarcinomen bei wistar- und sprague-dawley-ratten durch perorale gaben von methylcholanthren. Z. Krebsforsch. 66 : 59-64.
 - ENGELBART K., GERICKE D. (1964 b). Vergleichende untersuchungen über die induktion von mammatumoren bei wistar- und sprague-dawley-ratten durch orale gaben von 7,12-dimethyl-1,2-benzanthracen. Z. Krebsforsch. 66 : 316-320.
 - ETHIER S.P., ULLRICH R.L. (1982). Detection of ductal dysplasia in mammary outgrowths derived from carcinogen-treated virgin female BALB/c mice. Cancer Res. 42 : 1753-1760.
 - FARBER E. (1968). Biochemistry of carcinogenesis. Cancer Res. 28 : 1859-1869.
 - FAZEKAS A.G., MC FARLANE J.K. (1980). Studies on cytosol and nuclear binding of estradiol in human breast cancer. J. Steroid. Biochem. 13 : 613-622.
 - FISHER R.I., NEIFELD J.P., LIPPMAN M.E. (1976). Oestrogen receptors in human malignant melanoma. Lancet 2 : 337-338.
 - FISHER B., REDMON C.K., WICKERHAM D.L., ROCKETTE H.E., BROWN A. (1983 a). Relation of estrogen and / or progesterone receptor content of breast cancer to patient outcome following adjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res. Treat. 3 : 355-364.
 - FISHER B., REDMOND C., BROWN A., WICKERHAM D.L., WOLMARK N., ALLEGRA J., ESCHER G., LIPPMAN M., SAVLOV E., WITTLIFF J., FISHER E.R. (1983 b). Influence of tumor estrogen and chemotherapy in primary breast cancer. J. Clin. Oncol. 1, 4 : 227-241.
 - FISHER B., WICKERHAM D.L., BROWN A., REDMOND C.K. (1983 c). Breast cancer estrogen and progesterone receptor values : their distribution, degree of concordance, and relation to number of positive axillary nodes. J. Clin. Oncol. 1, 6 : 349-358.
 - FORMELLI F., ZACCHEO T., DI SALLI E., ORNATI G., DI MARCO A. (1983). Correlation between inhibitory effect on prolactin secretion and antitumor activity of new ergoline compounds on DMBA-induced tumors in rats. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 19, 11 : 1545-1551.
 - FRIEDMAN M.A., HOFFMAN P.G., DANDOLOS E.M., LAGIOS M.D., JOHNSTON W.H., SIITERI P.K. (1981). Estrogen receptors in male breast cancer : clinical and pathologic correlations. Cancer 47, 1 : 134-137.

- FURMANSKI P., SAUNDERS D.E., BROOKS S.C., RICH M.A. (1980). The prognostic value of estrogen receptor determinations in patients with primary breast cancer : an update. *Cancer* 46, 12 : 2794-2796.
- FUSE H., AKIMOTO S., SATO R., MIYAUCHI T., WAKISAKA M., HOSOYA T., SHIMAZAKI J. (1983). Changes in cytosolic androgen receptor after administration of testosterone of androgen-dependent mouse mammary tumor (shionogi carcinoma) and its sublines of altered androgen dependency. *Endocrinol. Jpn.* 30, 2 : 189-197.
- GABRIEL B.W., SAHAI G., ANDERSON W.A. (1983). Effect of high-dose estrogen on growth and steroid receptor activity in DMBA-induced mammary tumors and uteri of rats. *J. Toxicol. Environ. Health* 11, 3 : 437-454.
- GALA R.R., LOGINSKY S.J. (1973). Correlation between serum prolactin levels and incidence of mammary tumors induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene in the rat. *J. Nat. Cancer Inst.* 51, 2 : 593-597.
- GARCIA M., ROCHEFORT H. (1978). Androgen effects mediated by estrogen receptor in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced rat mammary tumors. *Cancer Res.* 38 : 3922-3929.
- GELBOIN H.V. (1980). Benzo(α)pyrene metabolism, activation, and carcinogenesis : Role and regulation of mixed-function oxidases and related enzymes. *Physiol. Rev.* 60, 4 : 1107-1166.
- GEYER R.P., BLEISCH V.R., BRYANT J.E., ROBBINS A.N., SASLAW I.M., STARE F.J. (1951). Tumor production in rats injected intravenously with oil emulsions containing 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene. *Cancer Res.* 11 : 474-478.
- GHOSH B.C., EL-DOMEIRI A.A.H., DAS GUPTA T.K. (1973). Effect of melatonin on hamster melanoma. *Surg. Forum* 24 : 121-122.
- GOLDMAN H., WURTMAN R.J. (1964). Flow of blood to the pineal body of the rat. *Nature* 208 : 87-88.
- GOLDMAN B.D., DARROW J.M., YOGEV L. (1984). Effects of timed melatonin infusions on reproductive development in the djungarian hamster (*phodopus sungorus*). *Endocrinology* 114, 6 : 2074-2083.
- GONZALEZ G., BLAZQUEZ E. (1975). Ultrastructural evidence of a secretory process in the rat pineal gland. *Experientia* 31, 8 : 969-971.
- GROPPER L., SHIMKIN M.B. (1967). Combination therapy of 3-methylcholanthrene-induced mammary carcinoma in rats : effect of chemotherapy, ovariectomy, and food restriction. *Cancer Res.* 27 : 26-32.

- GRUENSTEIN M., THATCHER D., ACUFF M., SHIMKIN M.B. (1966). Effect of surgery, hormones, and nutrition on mammary cancer induced by 3-methylcholanthrene in female wistar rats. *Cancer Res.* 26, part. 2 : 579-583.
- GUERINOT F., JANIAUD P., LE MAOUT M., AUBERT C., BOHUON C. (1975). Perturbations des niveaux de sérotonine hypophysaires induites par administration orale d'une seule dose de 7-12 dimethyl 1-2 benz(a)anthracène chez le rat. *C. R. Acad. Sc. Paris* 281 : 211-214.
- GUPTA D., RIEDEL L., FRICK H.J., ATTANASIO A., RANKE M.B. (1982). Circulating melatonin in children : in relation to puberty, endocrine disorders, functional tests and racial origin. *Neuroendocr. Lett.* 5, 2 : 63-78.
- HAJDU S.I., PORRO R.S., LIEBERMAN P.H., FOOTE F.W. (1972). Degeneration of the pineal gland of patients with cancer. *Cancer* 29, 3 : 706-709.
- HAMILTON T. (1969). Influence of environmental light and melatonin upon mammary tumour induction. *Brit. J. Cancer* 1, 10 : 876-879.
- HANSELMANN R., GENTON C.Y. (1983). Beziehung zwischen morphologie und steroidrezeptoren beim mammakarzinom. *Pathologe* 4 : 17-23.
- HASLAM S.Z., BERN H.A. (1977). Histopathogenesis of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced rat mammary tumors. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 74, 9 : 4020-4024.
- HAWKINS R.A., HILL A., FREEDMAN B., KILLEN E., BUCHAN P., MILLER W.R., FORREST A.P.M. (1977). Oestrogen receptor activity and endocrine status in DMBA-induced rat mammary tumours. *Eur. J. Cancer* 13 : 223-228.
- HAWKINS R.A., ROBERTS M.M., FORREST P.M. (1980). Oestrogen receptors and breast cancer : current status. *Brit. J. Surg.* 67, 3 : 153-169.
- HEIDELBERGER C. (1964). Studies on the molecular mechanism of hydrocarbon carcinogenesis. *J. Cell. Comp. Physiol.* 64, suppl. 1 : 129-148.
- HEIDELBERGER C. (1975). Chemical carcinogenesis. *Ann. Rev. Biochem.* 44 : 79-121.
- HENDERSON I.H., CANELLOS G.P. (1980). Cancer of the breast. *N. Engl. J. Med.* 302, 2 : 78-90.
- HERBERT D.C., REITER R.J. (1981). Influence of protein calorie malnutrition on the circadian rhythm of pineal melatonin in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 166 : 360-363.
- HEWING M. (1980). Cerebrospinal fluid-contacting area in the pineal recess of the vole (*Microtus agrestis*), guinea pig (*Cavia cobaya*), and rhesus monkey (*Macaca*

- mulatta). *Cell. Tissue Res.* 209 : 473-484.
- HILDRETH N.G., KELSEY J.L., EISENFELD A.J., LIVOLSI V.A., HOLFORD T.R., FISCHER D.B. (1983). Differences in breast cancer risk factors according to the estrogen receptor level of the tumor. *J. Nat. Cancer Inst.* 70, 6 : 1027-1031.
 - HILF R., GOLDENBERG H., MICHEL I., GRUENSTEIN M., MERANZE D.R., SHIMKIN M.B. (1971). Biochemical events associated with regression of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinomas after ovariectomy. *Cancer Res.* 31 : 52-58.
 - HIRATA F., HAYAISHI O., TOKUYAMA T., SERIOH S. (1974). In vitro and in vivo formation of two new metabolites of melatonin. *J. Biol. Chem.* 249 : 1611-1616.
 - HOFFMANN K. (1974). Testicular involution in short photoperiod inhibited by melatonin. *Naturwissenschaften* 61 : 364-365.
 - HOFFMANN R.A., REITER R.J. (1965 a). Pineal gland influence on gonads of male hamsters. *Science* 148 : 1609-1611.
 - HOFFMANN R.A., REITER R.J. (1965 b). Rapid pinealectomy in hamsters and other small rodents. *Anat. Rec.* 153 : 19-22.
 - HOFSTATTER R. (1959). Versuche der postoperativen krebsbehandlung mit zirbelstoffen. *Krebsarzt* 14 : 307-316.
 - HOLDAWAY I.M., FRIESEN H.G. (1976). Correlation between hormone binding and growth response of rat mammary tumor. *Cancer Res.* 36 : 1562-1567.
 - HOLTZMAN S., STONE J.P., SHELLABARGER C.J. (1982). Radiation-induced mammary carcinogenesis in virgin, pregnant, lactating, and postlactating rats. *Cancer Res.* 42 : 50-53.
 - HOUSSAY A.B., BARCELO A.C. (1972). Effects of estrogen and progesterone upon the biosynthesis of melatonin by the pineal gland. *Experientia* 28 : 478-479.
 - HUGGINS C., HODGES C.V. (1941). Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1 : 293-297.
 - HUGGINS C., BRIZIARELLI G., SUTTON H (1959). Rapid induction of mammary carcinoma in the rat and the influence of hormones on the tumors. *J. Exp. Med.* 109 : 25-42.
 - HUGGINS C., MORII S., GRAND L.C. (1961 a). Mammary cancer induced by a single dose of polynuclear hydrocarbons : routes of administration. *Ann. Surg.* 154, suppl. : 315-318.
 - HUGGINS C., GRAND L.C., BRILLANTES F.P. (1961 b). Mammary cancer induced by a

- single feeding of polynuclear hydrocarbons, and its suppression. *Nature* 189 : 204-207.
- HUGGINS C., YANG N.C. (1962). Induction and extinction of mammary cancer. *Science* 137 : 257-262.
 - HUGGINS C., SUGIYAMA T. (1966). Induction of leukemia in rat by pulse doses of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 55 : 74-81.
 - HUNTER W.M., GREENWOOD F.C. (1962). *Nature* 194 : 495. Citado por Berson S.A. y Yalow R.S. 1975.
 - ILLNEROVA H. (1975). Effect of estradiol on the activity of serotonin N-acetyltransferase in the rat epiphysis. *Endocrinol. Exp.* 9 : 141-148.
 - JACOBS S.R., WOLFSON W.L., CHENG L., LEWIN K.L. (1983). Cytochemical and competitive protein binding assays for estrogen receptor in breast disease. *Cancer* 51, 9 : 1621-1624.
 - JANKOVIC B.D., ISAKOVIC K., PETROVIC S. (1970). Effect of pinealectomy on immune reactions in the rat. *Immunology* 18 : 1-6.
 - JANSSENS J.Ph., BILLIET G., BONTE J., DE LOECKER W. (1983). Independent regulation of growth and steroid receptors in uterus and mammary tumors of rats. *Anticancer Res.* 3 : 385-392.
 - JENSEN E.V. (1980). Historical perspective. *Cancer* 46, 12 : 2759-2761.
 - JENSEN E.V. (1981). Hormone dependency of breast cancer. *Cancer* 47, 10 : 2319-2326.
 - JOHNSON J.E. (1980). Fine structural effects of hypophysectomy on the ageing rat pineal gland. *Gerontology* 26 : 206-216.
 - JONES D., CAMERON E.H.D., GRIFFITHS K., GLEAVE E.N., FORREST P.M. (1970). Steroid metabolism by human breast tumours. *Biochem. J.* 116 : 919-921.
 - KACHI T. (1979). Demonstration of circadian rhythm in granular vesicle number in pinealocytes of mice, and the effect of light : semiquantitative electron microscopic study. *J. Anat.* 129 : 603-614.
 - KACHI T., BANERJI T.K., QUAY W.B. (1977). Daily rhythmic changes in adrenomedullary nerve endings on adrenaline cells in normal and pinealectomized male rats. *Physiologist* 20 : 48.
 - KAMBERI I., MICAL R.S., PORTER J.C. (1970). Effect of anterior pituitary perfusion and intraventricular injection of catecholamines and indoleamines on LH release. *Endocrinology* 87 : 1-12.

- KAMENETS L.Y., GRINEVICH Y.A., SELEZNEVA T.N. (1983). Influence of thymosin and adrenalectomy on certain hormonal balance indices in rats with DMBA-induced breast tumours. *Eksperimentalnaya Onkologiya* 5, 6 : 28-32.
- KAPPERS J.A. (1978). The pineal gland of vertebrates including man. *Prog. Brain Brain Res.* 52. Ed. Elsevier / North-Holland Biomedical Press.
- KARALI R.A., HORROBIN D.F., GHAYUR T. (1978). Role of pineal gland in the aetiology and treatment of breast cancer. *Lancet* 2 : 1002.
- KATZENELLENBOGEN B.S. (1980). Dynamics of steroid hormone receptor action. *Ann. Rev. Physiol.* 42 : 17-35.
- KELLY P.A., BRADLEY C., SHIU R.P.C., MEITES J., FRIESEN H.G. (1974). Prolactin binding to rat mammary tumor tissue. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 146 : 816-819.
- KERENYI N.A. (1979). Tumors and the pineal gland. En : Influences of hormones in tumor development, vol. I, Ed. J.A. Kellen, R. Hilf, CRC Press, Boca Raton, pag. 155-165.
- KERENYI N.A., SOTONYI P., VACEK J. (1977). HIOMT activity in the pineal in different disease groups. *Amer. J. Clin. Pathol.* 68 : 105-106.
- KERN W.H. (1979). Morphologic and clinical aspects to estrogen receptors in carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.* 148 : 240-242.
- KIANG D.T. (1984). Correlation between estrogen-receptor proteins and response to chemotherapy in patients with breast cancer. *Cancer Treat. Rep.* 68, 4 : 577-579.
- KIANG D.T., KENNEDY B.J. (1977). Factors affecting estrogen receptors in breast cancer. *Cancer* 40, 4 : 1571-1576.
- KING T.S., KARASEK M., PETTERBORG L.J., HANSEN J.T., REITER R.J. (1982). Effects of advancing age on the ultrastructure of pinealocytes in the male white-footed mouse (*peromyscus leucopus*). *J. Exp. Zool.* 224 : 127-134.
- KLEIN D.C., WELLER J.L. (1970). Indole metabolism in the pineal gland : a circadian rhythm in N-acetyltransferase. *Science* 169 : 1093-1095.
- KLEIN D.C., MOORE R.V. (1979). Pineal N-acetyltransferase and hydroxyindole-0-methyltransferase : control by the retino hypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res.* 174 : 245-262.
- KNIGHT W.A., LIVINGSTON R.B., GREGORY E.J., MC GUIRE W.L. (1977). Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Res.* 37 : 4669-4671.

- KOROSCHKA E.M., SPONA J., KNOBLER R. (1982). Sex steroid hormone receptor analysis in malignant melanoma. *Brit. J. Dermatol.* 107, suppl. 23 : 54-59.
- KOTHARI L.S., SHAH P.N., MHATRE M.C. (1982). Effect of continuous light on the incidence of 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene induced mammary tumors in female rats. *Cancer Lett.* 16 : 313-317.
- KOTHARI L.S., SHAH P.N., MHATRE M.C. (1984). Pineal ablation in varying photoperiods and the incidence of 9,10 -dimethyl-1,2-benzanthracene induced mammary cancer in rats. *Cancer Lett.* 22 : 99-102.
- KRSTIC R., GOLAZ J. (1977). Ultrastructural and X-ray microprobe comparison of gerbil and human acervuli. *Experientia* 33 : 507-508.
- KUNO K., FUKAMI A., HORI M., KASUMI F. (1981). Hormone receptors and obesity in Japanese women with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 1 : 135-139.
- KUNO K., FUKAMI A., HORI M., KASUMI F., YOSHIMOTO K. (1983). Factors affecting estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. *Gan No Rinsho* 29, 6 : 621-627.
- KUSZAK J., RODIN M. (1977). A new technique of pinealectomy for adults rats. *Experientia* 33, 2 : 283-284.
- KVEDER S., MC ISAAC W.M. (1961). The metabolism of the melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) and 5-methoxytryptamine. *J. Biol. Chem.* 236 : 3214-3220.
- LABUNETS I.F., GRINEVICH I.U.A., KNYSH I.T., VASILIUUK A.N. (1984). Functional characteristics of the endocrine glands in skin melanoma patients. *Vopr. Onkol.* 30, 2 : 14-19.
- LACASSAGNE A. (1932). Apparition de cancers de la mamelle chez le souris mâle, soumise à des injections de folliculine. *Compt. Rend. Acad.* 195 : 630-632.
- LACASSAGNE A., CHAMORRO A., HURST L., GIAO N.B. (1969). Effet de l'épiphysectomie sur l'hépatocarcinogénèse chimique, chez le rat. *C. R. Acad. Sc. Paris* 269 : 1043-1046.
- LAPIN V. (1974). Influence of simultaneous pinealectomy and thymectomy on the growth and formation of metastases of the Yoshida sarcoma in rats. *Exp. Pathol.* 9 : 108-112.
- LAPIN V. (1975). The pineal and neoplasia. *Lancet* 1 : 341.
- LAPIN V. (1976). Pineal gland and malignancy. *Osterr. Z. Onkol.* 3, 3 : 51-60.

- LAPIN V. (1978). Effects of reserpine on the incidence of 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene-induced tumors in pinealectomised and thymectomised rats. *Oncology* 35 : 132-135.
- LAPIN V. (1979). Pineal influence on tumor. *Progr. Brain Res.* 52. Ed. Elsevier / North-Holland Biomedical Press, pag. 523-533.
- LAPIN V., EBELS I. (1976). Effects of some low molecular weight sheep pineal fractions and melatonin on different tumors in rats and mice. *Oncology* 33 : 110-113.
- LAPIN V., EBELS I. (1981). The role of the pineal gland in neuroendocrine control mechanisms of neoplastic growth. *J. Neural Transm.* 50 : 275-282.
- LAPIN V., FROWEIN A. (1981). Effects of growing tumors on pineal melatonin levels in male rats. *J. Neural Transm.* 52 : 123-136.
- LEADEM C.A., BLASK D.E. (1981). Evidence for an inhibitory influence of the pineal on prolactin in the female rats. *Neuroendocrinology* 33 : 268-275.
- LEADEM C.A., BLASK D.E. (1982 a). Pineal gland inhibition of prolactin cell activity is independent of gonadal regression. *Neuroendocrinology* 35 : 133-138.
- LEADEM C.A., BLASK D.E. (1982 b). A comparative study of the effects of the pineal gland on prolactin synthesis, storage and release in male and female blind-anosmic rats. *Biol. Reprod.* 26 : 413-421.
- LE DOUSSAL V., PICHON M.F., PALLUD C., HACENE K., GEST J., MILGROM E (1984). Relationship between ultrastructure and receptor content of human primary breast cancer. *Histopathology* 8 : 89-103.
- LEE C., OYASU R. (1974). Direct action of estradiol on rat mammary tumors. *J. Nat. Cancer Inst.* 52 : 283-284.
- LEE C., LAPIN V., OYASU R., BATTIFORA H. (1981). Effect of ovariectomy on serially transplanted rat mammary tumors induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 17, 7 : 801-808.
- LEGAIT H., ROUX M., SIRJEAN D., CONTENT-AUDONNEAU J.L., BURLET C. (1973). Etude volumétrique de l'hypothalamus, de l'épiphyse et de l'organe subfornical chez divers rongeurs. *C. R. Sci. Soc. Biol.* 167 : 1436-1439.
- LENTI G., MOLINATTI G.M., PIZZINI A., BECCARIA G.C., TEDESCHI M., NEJROTTI R. (1954). Ricerca cliniche, biochimiche ed ormonali sull'azione de estratti di ghiandola pineale in soggetti portatori di tumori. *Minerva Medica* 45 : 1-8.
- LERNER A.B., CASE J.D., TAKAHASHI Y., LEE T.H., MORI W. (1958). Isolation of

- melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. J. Am. Chem. Soc. 80 : 2587.
- LESSER M.L., ROSEN P.P., SENIE R.T., DUTHIE K., MENENDEZ-BOTET C., SCHWARTZ M.K. (1981). Estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma : correlations with epidemiology and pathology. Cancer 48, 2 : 299-309.
 - LEUNG B.S., SASAKI G.H. (1975). On the mechanism of prolactin and estrogen action in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in the rat. II. In vivo tumor responses and estrogen receptor. Endocrinology 97, 3 : 564-572.
 - LEVINE R.M., LIPPMAN M.E. (1984). Relationship between estrogen-receptor proteins and response to chemotherapy in breast cancer. Cancer Treat. Rep. 68, 4 : 573-576.
 - LIAO S. (1975). Cellular receptors and mechanisms of action of steroid hormones. Int. Rev. Cytol. 41 : 87-172.
 - LINDSEY W.F., DAS GUPTA T.K., BEATTIE C.W. (1981). Influence of the estrous cycle during carcinogen exposure on nitrosomethylurea-induced rat mammary carcinoma. Cancer Res. 41 : 3857-3862.
 - LIPSCHUTZ A. (1950). Steroid hormones and tumors. Ed. Williams y Wilkins, Baltimore.
 - LIPSCHUTZ A. (1969). Steroid hormones and tumors. J. Nat. Cancer Inst., monografia I.
 - LISKOWSKI L., ROSE D.P., DONDLINGER T., OLENICK J.S. (1976). The determination of progesterone receptors in breast cancer and their relationship to estrogen receptors. Clin. Chim. Acta 71 : 309-318.
 - LOWRY O.H., ROSEBROUGH N.J., FARR A.L., RANDALL R.J. (1951). Protein measurements with folin-phenol reagent. J. Biol. Chem. 193 : 265-275.
 - LUNA L.G. (1968). Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology. 3^a ed., American Registry of Pathology, New York, Mc Graw-Hill Book Company..
 - MAC EWEN E.G., PATNAIK A.K., HARVEY H.J., PANKO W.B. (1982). Estrogen receptors in canine mammary tumors. Cancer Res. 42 : 2255-2259.
 - MAC MAHON B. (1975). Formal discussion of "breast cancer incidence and nutritional status with particular reference to body weight and height". Cancer Res. 35 : 3357-3358.
 - MAGDELENAT H., POUILLART P., JOUVE M., PALANGIE T., GARCIA GIRALT E., BRETAUDEAU B.,

- ASSELAIN B. (1982). Progesterone receptor as a more reliable prognostic parameter than estrogen receptor in patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2 : 195-196.
- MAGDELENAT H., BIETH J., COPPEY J., DURAND J.C. (1983). Plasminogen activator and progesterone receptor are correlated in human mammary tumors. *Breast Cancer Res. Treat.* 3 : 383-384.
 - MANNI A., TRUJILLO J.E., PEARSON O.H. (1977). Predominant role of prolactin in stimulating the growth of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced rat mammary tumor. *Cancer Res.* 37 : 1216-1219.
 - MARTIN H.E., ELLIS E.B. (1934). Aspiration biopsie. *Surg. Gynecol. Obstet.* 59 : 578-589.
 - MARTIN J.E., KLEIN D.C. (1976). Melatonin inhibition of the neonatal pituitary response to luteinizing hormone-releasing factor. *Science* 191 : 301-302.
 - MARTIN J.E., ENGEL J.N., KLEIN D.C. (1977). Inhibition of the in vitro pituitary response to luteinizing hormone by melatonin, serotonin and 5-methoxytryptamine. *Endocrinology* 100 : 675-680.
 - MARTIN J.E., MC KELLAR S., KLEIN D.C. (1980). Melatonin inhibition of the in vitro pituitary response to luteinizing hormone releasing hormone in the neonatal rat. *Neuroendocrinology* 31 : 13-17.
 - MASON B., HOLDAWAY I.M., YEE L., KAY R.G. (1982). Lack of association between weight and oestrogen receptors women with breast cancer. *J. Surg. Oncol.* 19 : 62-64.
 - MASON M.C., MILLER W.R., HAWKINS R.A., BROWN M.S., FORREST A.P.M. (1983). Effects of drugs associated with hyperprolactinemia on plasma steroids and on steroid and metabolism in human breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 3 : 331-338.
 - MATTEWS M.J., BENSON B., RICHARDSON D.L. (1978). Partial maintenance of testis and accessory organs in blinded hamsters by homoplastic anterior pituitary grafts or exogenous prolactin. *Life Sci.* 23 : 1131-1137.
 - MAY-LEVIN F., CONTESSO G., GUERINOT F., DELARUE J.C., BOHUON C. (1977). Récepteurs des estrogènes et de la progestérone dans les affections non carcinomateuses du sein. *Path. Biol.* 25, 4 : 233-239.
 - MAYNARD P.V., DAVIES C.J., BLAMEY R.W., ELSTON C.W., JOHNSON J., GRIFFITHS K. (1978). Relationship between oestrogen-receptor content and histological grade in human

- breast tumours. *Brit. J. Cancer* 38 : 745-748.
- MC CARTY K.S.Jr, BARTON T.K., FETTER B.F., WOODARD B.H., MOSSLER J.A., REEVES W., DALY J., WILKINSON W.E., MC CARTY K.S.Sr (1980). Correlation of estrogen and progesterone receptors with histologic differentiation in mammary carcinoma. *Cancer* 46, 12 : 2851-2858.
 - MC GUIRE W.L. (1978). Hormone receptors : their role in predicting prognosis and response to endocrine therapy. *Semin. Oncol.* 5, 4 : 428-433.
 - MC GUIRE W.L., DELAGARZA M. (1973). Similarity of the estrogen receptor in human and rat mammary carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36 : 548-552.
 - MC NULTY J.A., DOMBROWSKI T.A. (1980). Ultrastructural evidence for seasonal changes in pinealocytes of the 13-lined ground squirrel, *spermophilus tridecemlineatus* : a qualitative and quantitative study. *Anat. Rec.* 196 : 387-400.
 - MC PHEE A.A., COLE F.E., RICE B.F. (1975). The effect of melatonin on steroidogenesis by the human ovary in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40, 4 : 688-696.
 - MEDIAVILLA M.D. (1984). Efectos de los déficits olfatorios sobre las acciones antigonadotróficas de la glándula pineal. Tesis Doctoral. Universidad de Santander.
 - MEDIAVILLA M.D., SANCHEZ-BARCELO E.J., ALONSO R., VATICON M.D. (1982). Influencia de la pineal en las variaciones de PRL inducidas por la administración prolongada de melatonina o bromocriptina a ratas macho. *Endocrinología* 29, 3 : 101.
 - MEDIAVILLA M.D., SANCHEZ-CRIADO J.E., COS S., SANCHEZ-BARCELO E.J. (1983). Potenciación de la actividad pineal por anosmia periférica. *Endocrinología* 30, 4 : 152.
 - MEDIAVILLA M.D., SANCHEZ-BARCELO E.J., SANCHEZ-CRIADO J.E., COS S., GUTIERREZ-CORTINES M.D. (1984). Olfactory deficits and pineal actions. II. Effects of pinealectomy or melatonin injections in olfactory bulbs deafferented male rats. *Resúmenes del III Colloquium of the European Pineal Study Group.* Hungría.
 - MEDIAVILLA M.D., SANCHEZ-BARCELO E.J., SANCHEZ-CRIADO J.E., COS S., GUTIERREZ-CORTINES M.D. (1985). Antigonal actions of olfactory and light deprivation. II. Effects of pinealectomy or melatonin injections in olfactory bulb deafferented or bulbectomized male rats. *J. Pineal Res.* 2 : 191-200.
 - MEITES J. (1972). Relation of prolactin and estrogen to mammary tumorigenesis in the rat. *J. Nat. Cancer Inst.* 48, 4 : 1217-1224.

- MEITES J. (1980). Relation of the neuroendocrine system to the development and growth of experimental mammary tumors. *J. Neural Transm.* 48 : 25-42.
- MENAKER M., TAKAHASHI J.S., ESKIN A. (1978). The physiology of circadian pacemakers. *Ann. Rev. Physiol.* 40 : 501-526.
- MERCER R.J., LIE T.H., RENNIE G.C., BENNETT R.C., MORGAN F.J. (1983). Hormone-receptor assays in breast cancer. *Med. J. Australia* 1 : 365-369.
- MERCER R.J., BRYAN R.M., BENNETT R.C., RENNIE G.C., LIE T.H., MORGAN F.J. (1984). The prognostic value of estrogen receptors in breast cancer. *Aust. J. Surg.* 54, 1 : 7-10.
- MEYER J.S., RAO B.R., STEVENS S.C., WHITE W.L. (1977). Low incidence of estrogen receptor in breast carcinomas with rapid of cellular replication. *Cancer* 40, 5 : 2290-2298.
- MEYSKENS F.L., SALMON S.F. (1981). Modulation of clonogenic human melanoma cells by follicle-stimulating hormone, melatonin and nerve growth factor. *Brit. J. Cancer* 43 : 111-115.
- MIDDLETON P.J. (1965). The histogenesis of mammary tumours induced in the rat by chemical carcinogens. *Brit. J. Cancer* 29 : 830-839.
- MIENO M., YAMASHITA E.R., IIMOR M., YAMASHITA K. (1978). An inhibitory effect of melatonin on the luteinizing hormone releasing activity of luteinizing hormone releasing-hormone in immature male dogs. *J. Endocrinol.* 78 : 283-284.
- MILCU S.M., MILCU I. (1958). Über ein hypoglykämisch wirkendes hormon in der zirbeldrüse. *Die Medizinische* 17 : 711-715.
- MILCU S.M., MILCU I, NANU L. (1963). Le rôle de la glande pinéale dans le métabolisme des glucides. *Ann. Endocrinol.* 24 : 233-254.
- MILGROM E. (1984). Les récepteurs hormonaux dans le cancer du sein. Historique et perspective. *Sem. Hop. Paris* 60, 17 : 1227-1228.
- MILINE R., KRSTIC R., DEVEČERSKI V. (1968). Sur le comportement de la glande pinéale dans les conditions de stress. *Acta Anat.* 71 : 352-402.
- MILLER E.C. (1978). Some current perspectives on chemical carcinogenesis in humans and experimental animals : presidential address. *Cancer Res.* 38 : 1479-1496.
- MILLER E.C., MILLER J.A. (1966). Mechanisms of chemical carcinogenesis : nature of proximate carcinogens and interactions with macromolecules. *Pharmacol. Rev.* 18, 1 : 805-838.

- MILLER E.C., MILLER J.A. (1981 a). Mechanisms of chemical carcinogenesis. *Cancer* 47, 5 : 1055-1064.
- MILLER E.C., MILLER J.A. (1981 b). Searches for ultimate chemical carcinogens and their reactions with cellular macromolecules. *Cancer* 47, 10 : 2327-2345.
- MILLER J.A. (1968). Summary of informal discussion on the mechanisms involved in carcinogenesis. *Cancer Res.* 28 : 1875-1879.
- MILLER J.A. (1970). Carcinogenesis by chemicals : An overview - G.H.A. Clowes memorial lecture. *Cancer Res.* 30 : 559-576.
- MILLER J.A., MILLER E.C. (1965). Natural and synthetic chemical carcinogens in the etiology of cancer. *Cancer Res.* 25 : 1292-1304.
- MILLER M.A., GREENE G.L., KATZENELLENBOGEN B.S. (1984). Estrogen receptor transformation in MCF-7 breast cancer cells : characterization by immunochemical and sedimentation analyses. *Endocrinology* 114, 1 : 296-298.
- MILLER W.R., FORREST A.P.M., HAMILTON T. (1974). Steroid metabolism by human breast and rat mammary carcinomata. *Steroids* 23, 3 : 379-395.
- MIRIMANOFF R.O., WAGENKNECHT L., HUNZIKER N. (1981). Long-term complete remission of malignant melanoma with tamoxifen. *Lancet* 1 : 1368-1369.
- MOBBS B.G. (1966). The uptake of tritiated oestradiol by dimethylbenzanthracene-induced tumours of the rat. *J. Endocrinol.* 36, 4 : 409-414.
- MOELLER H., KOZ A., RODL W., FRICK H.J., GUPTA D. (1983). Role of the pineal gland in the regulation of prostatic androgen receptors in pubertal and mature rats. *Res. Exp. Med.* 183 : 157-165.
- MOLLER M., VAN DEURS B., WESTERGAARD E. (1978). Vascular permeability to proteins and peptides in the mouse pineal gland. *Cell. Tissue Res.* 195 : 11-15.
- MOON H.D., SIMPSON M.E., LI C.H., EVANS H.E. (1950). Neoplasms in rats treated with pituitary growth hormone. III. Reproductive organs. *Cancer Res.* 10 : 549-556.
- MOON H.D., SIMPSON M.E., LI C.H., EVANS H.E. (1951). Neoplasms in rats treated with pituitary growth hormone. V. Absence of neoplasms in hypophysectomized rats. *Cancer Res.* 11 : 535-539.
- MORGAN W.W., REITER R.J. (1982). Reduced dopamine synthesis and protein levels in the median eminence of blinded anosmic female rats : relation to the pineal. *En : The pineal and its hormones.* Ed. Alan R. Liss., New York, pag. 243-252.
- MORI M., TAMAOKI B. (1977). Formation of a steroidal allyl alcohol in the mammary

- glands of mice. *Steroids* 29, 4 : 517-524.
- MORI M., TOMINAGA T., TAMAOKI B. (1978). Steroid metabolism in the normal mammary gland and in the dimethylbenzanthracene-induced mammary tumor of rats. *Endocrinology* 102, 5 : 1387-1397.
 - MORI M., TAMAOKI B. (1980). In vitro metabolism of progesterone in the mammary tumor and the normal mammary gland of GRS / A strain of mice and dependency of some steroid-metabolizing enzyme activities upon ovarian function. *Eur. J. Cancer* 16 : 185-193.
 - MOROZOV V.G., KHAVINSON V.Kh. (1974). The influence of epiphysis extract on the course of experimental tumours and leukaemias. *Eksper. Khis. Anesteziol.* 19, 1 : 34-38.
 - MUHLBOCK O., BOOT L.M. (1959). Induction of mammary cancer in mice without the mammary tumor agent by isografts of hypophyses. *Cancer Res.* 19 : 402-412.
 - MUKAI S., MATSUSHIMA S. (1980). Effect of continuous darkness on diurnal rhythms in small vesicles in sympathetic nerve ending of the mouse pineal. Quantitative electron microscopic observations. *J. Neural Transm.* 47 : 131-143.
 - NAGASAWA H., CHEN C.L., MEITES J. (1973). Relation between growth of carcinogen-induced mammary cancers and serum prolactin values in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 142 : 625-627.
 - NAGASAWA H., MORII S. (1981). Prophylaxis of spontaneous mammary tumorigenesis by temporal inhibition of prolactin secretion in rats at young ages. *Cancer Res.* 41 : 1935-1937.
 - NAGLE C.A., CARDINALI D.P., ROSNER J.M. (1974). Effects of castration and testosterone administration on pineal and retinal hydroxyindole-O-methyltransferase of male rats. *Neuroendocrinology* 14 : 14-23.
 - NAMER M., LALANNE C., BAULIEU E.E. (1980). Increase of progesterone receptor by tamoxifen as a hormonal challenge in breast cancer. *Cancer Res.* 40 : 1750-1752.
 - NEIFELD J.P., LAWRENCE W.Jr., BROWN P.W., BANKS W.L., TERZ J.J. (1982). Estrogen receptors in primary breast cancer. *Arch. Surg.* 117, 6 : 753-757.
 - NELSON R.J., ZUCKER I. (1981). Photoperiodic control of reproduction in olfactory-bulbectomized rats. *Neuroendocrinology* 32 : 266-271.
 - NGUYEN-LEGROS J., DURAND J.P. (1974). Ultrastructure de l'épithélium pigmentaire rétinien du Protee. Urodele cavernicole. Relations fonctionnelles avec les

- photorécepteurs. *Ann. Speleol.* 29 : 671-674.
- NOMURA Y., KONDO H., YAMAGATA J., TAKENAKA N. (1977). Detection of the estrogen receptor and response to endocrine therapy in male breast cancer patients. *Gann* 68 : 333-336.
 - OLSZEWSKI W., DARZYNKIEWICZ Z., ROSEN P.P., SCHWARTZ M.K., MELAMED M.R. (1981 a). Flow cytometry of breast carcinoma : I. Relation of DNA ploidy level to histology and estrogen receptor. *Cancer* 48, 4 : 980-984.
 - OLSZEWSKI W., DARZYNKIEWICZ Z., ROSEN P.P., SCHWARTZ M.K., MELAMED M.R. (1981 b). Flow cytometry of breast carcinoma : II. Relation of tumor cell cycle distribution to histology and estrogen receptor. *Cancer* 48, 4 : 985-988.
 - ORR J.W. (1955). *Brit. Exp. Cancer Campaign, 33rd Annual Report*, pag. 235. Citado por Dao T.L. 1964.
 - OSBORNE M.P., ROSEN P.P., LESSER M.L., SCHWARTZ M.K., MENENDEZ-BOTET C.J., FISHMAN J.H., KINNE D.W., BEATTIE E.J.Jr (1983). The relationship between family history, exposure to exogenous hormones, and estrogen receptor protein in breast cancer. *Cancer* 51, 11 : 2134-2138.
 - PAGANINI-HILL A., KRAILO M.D., PIKE M.C. (1984). Age at natural menopause and breast cancer risk : the effect of errors in recall. *Amer. J. Epidemiol.* 119, 1 : 81-85.
 - PARL F.F. (1984). Estrogen receptor determination in human breast cancer. *Progr. Clin. Pathol.* 9 : 155-172.
 - PAVEL S. (1973). Arginine vasotocin release into cerebrospinal fluid of cats induced by melatonin. *Nature* 246 : 183-184.
 - PEARSON O.H., LLERENA O., LLERENA L., MOLINA A., BUTLER T. (1969). Prolactin-dependent rat mammary cancer : a model for man ?. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 82 : 225-238.
 - PEAT F., KINSON G.A. (1971). Testicular steroidogenesis in vitro in the rat in response to blinding, pinealectomy and additions of melatonin. *Steroids* 17 : 251-263.
 - PENNY R. (1982). Melatonin excretion in normal male and females : increase during puberty. *Metabolism* 31, 8 : 816-823.
 - PETRAKIS N.L., ERNSTER V.L., DOUGLASS J.M. (1978). Adipose tissue and aetiology of breast cancer. *Lancet* 2 : 1001.

- PETROV S.V. (1984). Morpho-functional characteristics of the pineal gland in patients with cancer at various sites. *Vopr. Onkol.* 30, 9 : 29-34.
- PETTERBORG L.J., REITER R.J., BRAINARD G.C. (1981). Ovarian response of pinealectomized and intact white-footed mice kept under naturally short photoperiods. *Experientia* 37 : 247-248.
- PEVET P., SABOUREAU M. (1973). L'épiphyse du Hérisson (*Erinaceus europaeus* L.) mâle. I Les pinéaloctes et leur variations ultrastructurales considérées au cours du cycle sexuel. *Z. Zellforsch.* 143 : 367-385.
- PEVET P., KAPPERS J.A., NEVO E. (1976). The pineal gland of the mole-rat (*Spalax ehrenbergi*, Nehring). I The fine structure of pinealocytes. *Cell. Tissue Res.* 174 : 1-24.
- PEVET P., BALEMANS M.G.M., BARY F.A.M., NOORDEGRAAF E.M. (1978). The pineal gland of the mole (*Talpa europea*). V. Activity of hydroxyindole-0-methyltransferase (HIOMT) in the formation of melatonin, 5-hydroxytryptophol in the eyes and the pineal gland. *Ann. Biol. Anim. Biochem. Biophys.* 18 : 259-264.
- PICO J.L., MATHE G., YOUNG I.M., LEONE R.M., HOOPER J., SILMAN R.E. (1979). Role of hormones in the etiology of human cancer. Pineal indole hormones and cancer. *Cancer Treat. Rep.* 63 : 1204.
- PIEPER D.R., GALA R.R. (1979). Influence of the pineal gland, olfactory bulbs and photoperiod on surges of plasma prolactin in the female rat. *J. Endocrinol.* 82 : 279-285.
- PITOT H.C., HEIDELBERGER C. (1963). Metabolic regulatory circuits and carcinogenesis. *Cancer Res.* 23 : 1694-1700.
- POLLACK A., IRVIN G.L., BLOCK N.L., LIPTON R.M., STOVER B.J., CLAFLIN A.J. (1982). Hormone sensitivity of the R3327-G rat prostate adenocarcinoma : growth rate, DNA content, and hormone receptors. *Cancer Res.* 42 : 2184-2190.
- PORTER K.R., YAMADA E. (1960). Studies on the endoplasmic reticulum. V. Its form and differentiation in pigment epithelial cells of the frog retina. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 8 : 181-205.
- POWELL-JONES W., DAVIES P., WILSON D.W., GRIFFITHS K. (1976). Specificity of steroid binding by the oestrogen receptor of rat mammary tumours induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *J. Endocrinol.* 68 : 30 P.
- PRESLOCK J.P. (1984). The pineal gland : basic implications and clinical

- correlations. *Endocrine Rev.* 5, 2 : 282-308.
- PROP N. (1965). Lipids in the pineal body of the rat. En : *Structure and function of the epiphysis cerebri*, Amsterdam : Elsevier, vol. 10, pag. 454-464.
 - QUAY W.B. (1980). Greater pineal volume at higher latitudes in rodentia : exponential relationship and its biological interpretation. *Gen. Comp. Endocrinol.* 41 : 340-348.
 - QUAY W.B., MA Y.H. (1976). Demonstrations of gastrointestinal hydroxindole-O-methyltransferase. *I.R.C.S. Med. Sci.* 4 : 563.
 - QUAY W.B., GORRAY K.C. (1980). Pineal effects on metabolism and glucose homeostasis : evidence for lines of humoral mediation of pineal influences on tumor growth. *J. Neural Transm.* 47 : 107-120.
 - RALPH C.L., FIRTH B.T., GERN W.A., OWENS D.W. (1979). The pineal complex and thermoregulation. *Biol. Rev.* 54 : 41-72.
 - RAMON Y CAJAL S. (1911). *Textura del sistema nervioso del hombre y los vertebrados*. Tomado de la edición del C.S.I.C. (1972) : *Histologie du systeme nerveus de l'homme & des vertebres*.
 - REDDING I.W., SCHALLY A.V. (1983). Inhibition of mammary tumor growth in rats and mice by administration of agonistic and antagonistic analogs of luteinizing hormone-releasing hormone. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 80 : 1459-1462.
 - REITER R.J. (1968). Changes in the reproductive organs of cold-exposed and light-deprived female hamsters (*mesocricetus auratus*). *J. Reprod. Fert.* 16 : 217-222.
 - REITER R.J. (1977). *The pineal*. Annual Research Review. Ed. D.F. Horrobin. Eden Press. Montreal. Quebec. Canada.
 - REITER R.J. (1980). The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocrine Rev.* 1, 2 : 109-131.
 - REITER R.J. (1981). The mammalian pineal gland : structure and function. *Amer. J. Anat.* 162 : 287-313.
 - REITER R.J. (1982). Neuroendocrine effects of the pineal gland and of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology* 7 : 287-316. Ed. Ganong & Martini, Raven Press, New York.
 - REITER R.J. (1983). The pineal gland : an intermediary between the environment and the endocrine system. *Psychoneuroendocrinology* 8, 1 : 31-40.
 - REITER R.J., SORRENTINO S., HOFFMANN J.C., RUBIN P.H. (1968). Pineal, neural and

- photic control of reproductive organ size in early androgen-treated male rats. *Neuroendocrinology* 3 : 246-255.
- REITER R.J., FRASCHINI F. (1969). Endocrine aspects of the mammalian pineal gland : A review. *Neuroendocrinology* 5 : 219-255.
 - REITER R.J., KLEIN D.C., DONOFRIO R.J. (1969). Preliminary observations on the reproductive effects of the pineal gland in blinded anosmic male rats. *J. Reprod. Fert.* 19 : 563-565.
 - REITER R.J., LUKASZYK A.J., VAUGHAN M.K., BLASK D.E. (1976). New horizons of pineal research. *Amer. Zool.* 16 : 93-101.
 - REITER R.J., PETERBERG L.J., TRAKULRUNGSI C., TRAKULRUNGSI W.K. (1980). Surgical removal of the olfactory bulbs increases sensitivity of the reproductive system of female rats to the inhibitory effects of late afternoon melatonin injections. *J. Exp. Zool.* 212 : 47-52.
 - RELKIN R. (1976). *The pineal*. Lancaster (England). Eden Press.
 - RELLA W., LAPIN V. (1976). Immunocompetence of pinealectomized and simultaneously pinealectomized and thymectomized rats. *Oncology* 33 : 3-6.
 - REPERT S.M., KLEIN D.C. (1980). Mammalian pineal gland : basic and clinical aspects. En : *The endocrine functions of the brain*, pag. 327-371. Ed. M. Motta. Raven Press.
 - RIO HORTEGA P. del (1929). Constitución histológica de la glándula pineal. *Arch. Neurobiol.* 9 : 139-167.
 - RIVEST R.W., LANG U., AUBERT M.L., SIZONENKO P.C. (1985). Daily administration of melatonin delays rat vaginal opening and disrupts the first estrous cycles : evidence that these effects are synchronized by the onset of light. *Endocrinology* 116, 2 : 779-787.
 - ROBBINS S.L., ANGELL M. (1973). *Patología Básica*. Ed. Interamericana. pag. 67-115.
 - ROCHEFORT H. (1981). Les récepteurs stéroïdiens en pathologie humaine. *Ann. Endocrinol.* 42 : 303-305.
 - ROCHEFORT H. (1982). Les récepteurs des hormones stéroïdes. Intérêt clinique en cancérologie. *Ann. Pathol.* 2, 2 : 87-89.
 - RODIN A.E. (1963). The growth and spread of Walker 256 carcinoma in pinealectomized rats. *Cancer Res.* 23 : 1545-1548.
 - RODIN A.E., OVERALL J. (1967). Statistical relationship of weight of the human

- pineal to age and malignancy. *Cancer* 20, 8 : 1203-1214.
- ROLLAG M.D., O'CALLAGHAN P.L., NISWENDER G.D. (1978). Dynamics of photoinduced alterations in pineal blood flow. *J. Endocrinol.* 76 : 547-548.
 - ROMIJN H.L. (1975). The ultrastructure of the rabbit pineal gland after sympathectomy, parasympathectomy, continuous illumination and continuous darkness. *J. Neural Transm.* 36 : 183-194.
 - RONNEKLEIV O.K., MC CANN S.M. (1975). Effects of pinealectomy, anosmia and blinding or serum and pituitary prolactin in intact and castrate male rats. *Neuroendocrinology* 17 : 340-353.
 - RONNEKLEIV O.K., MOLLER M. (1979). Brain-pineal nervous connections in the rat : and ultrastructure study following habenular lesion. *Exp. Brain Res.* 37 : 551-562.
 - ROSE D.P., NOONAN J.J. (1982). Influence of prolactin and growth hormone on rat mammary tumors induced by N-nitrosomethylurea. *Cancer Res.* 42 : 35-38.
 - RUMKE P., PERSIJN J.P., KORSTEN C.B. (1980). Oestrogen and androgen receptors in melanoma. *Brit. J. Cancer* 41 : 652-656.
 - RUSSO I.H., RUSSO J. (1978). Developmental stage of the rat mammary gland as determinant of its susceptibility to 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *J. Nat. Cancer Inst.* 61, 6 : 1439-1449.
 - RUSSO J., RUSSO I.H. (1980). Influence of differentiation and cell kinetics on the susceptibility of the mammary gland to carcinogenesis. *Cancer Res.* 40 : 2677-2687.
 - SAEZ S. (1981). Récepteurs des stéroïdes sexuels dans les tumeurs malignes. *Ann. Endocrinol.* 42 : 306-314.
 - SAEZ S., PICHON M.F. (1983). Récepteurs hormonaux et pronostic du cancer du sein. *Pathol. Biol.* 31, 10 : 801-808.
 - SAEZ S., CHEIX F., ASSELAIN B. (1983). Prognostic value of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 3 : 345-354.
 - SAMARASINGHE D.D., PETERBERG L.J., ZEAGLER J.W., TIANG K.M., REITER R.J. (1983). On the occurrence of a myeloid body in pinealocytes of the white-footed mouse, *peromyscus leucopus*. An electron-microscopic study. *Cell. Tissue Res.* 228 : 649-659.
 - SANCHEZ-BARCELO E.J. (1982). Interacciones melatonina-vasopresina-prolactina en los efectos antagonotróficos de la pineal. Tesis Doctoral. Universidad de Santander.
 - SANCHEZ-BARCELO E.J., MEDIAVILLA M.D., ALONSO R.A., CACICEDO L. (1982 a). Participación de la pineal en la respuesta del eje hipófiso-gonadal a la

- administración de melatonina en ratas macho adultas en luz continua. *Endocrinología* 29, 3 : 100.
- SANCHEZ-BARCELO E.J., MEDIAVILLA M.D., ALONSO R.A., SANCHEZ-FRANCO F. (1982 b). Efectos de la ceguera y/o subnutrición sobre el contenido pineal de AVP. Resúmenes del XIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. Málaga.
 - SANCHEZ-BARCELO E.J., MEDIAVILLA M.D., SANCHEZ-CRIADO J.E., COS S., GUTIERREZ-CORTINES M.D. (1984). Olfactory deficits and pineal actions. I. Effects of the vomeronasalectomy, olfactory bulbectomy and olfactory bulbs deafferentation on the antigonadotrophic of light deprivation. Resúmenes del III Colloquium of the European Pineal Study Group. Hungría.
 - SANCHEZ-BARCELO E.J., MEDIAVILLA M.D., SANCHEZ-CRIADO J.E., COS S., GUTIERREZ-CORTINES M.D. (1985 a). Antigonadal actions of olfactory and light deprivation. I. Effects of blindness combined with olfactory bulb deafferentation, transection of vomeronasal nerves, or bulbectomy. *J. Pineal Res.* 2 : 177-190.
 - SANCHEZ-BARCELO E.J., MEDIAVILLA M.D., SANCHEZ-CRIADO J.E., COS S. (1985 b). Potentiating factors of pineal actions. *Endocrinología* 32, 4 : 160.
 - SANCHEZ-BARCELO E.J., COS S., MEDIAVILLA M.D. (1986). Cold exposure as a potentiating factors of pineal actions in nonhibernating mammals. *Cryobiology* 23 : 72-80.
 - SANFILIPPO O., DAIDONE M.G., DI FRONZO G., SILVESTRINI R. (1979). Short-term tissue culture of human breast cancer. Presence of estrogen receptors and 17 β -estradiol stimulation of RNA synthesis. *Cancer* 43, 6 : 2365-2369.
 - SASAKI G.H., LEUNG B.S. (1975). On the mechanism of hormone action in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumor. I. Prolactin and progesterone effects on estrogen receptor in vitro. *Cancer* 35, 3 : 645-651.
 - SATO B., NOMA K., NISHIZAWA Y., NAKAO K., MATSUMOTO K., YAMAMURA Y. (1980). Mechanism of activation of steroid receptors : involvement of low molecular weight inhibitor in activation of androgen, glucocorticoid, and estrogen receptor systems. *Endocrinology* 106, 4 : 1142-1148.
 - SATYASWAROOP P.G., ZAINO R.J., MORTEL R. (1983). Human endometrial adenocarcinoma transplanted into nude mice : growth regulation by estradiol. *Science* 219 : 58-60.
 - SCHOLLER J., CARNES R.E. (1958). Preliminary studies with mammary tumors in the rat induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 2 : 343.

- SCHLOOT W., DUBBELS R., BIRAU N. (1981). Genetics of melatonin. En : Melatonin-Current Status and Perspectives. Ed. N. Birau, W. Schloot. Pergamon Press. Elmsford. pag. 269-284.
- SEMM P., VOLLRATH L. (1978). Electrophysiology properties of single cells of the guinea pig epiphysis cerebri. Pflugers Arch., suppl. vol. 373, R-55 art. 188.
- SESHADRI R., SHAH P.N., SHINDE S.R. (1979). Presence of sex steroid receptors in normal breast of human females. Endokrinol. 73 : 353-355.
- SHAFIE S.M. (1980). Estrogen and the growth of breast cancer : new evidence suggests indirect action. Science 209 : 701-702.
- SHAFIE S.M., BROOKS S.C. (1977). Effect of prolactin on growth and the estrogen receptor level of human breast cancer cells (MCF-7). Cancer Res. 37 : 792-799.
- SHAH P.N., MHATRE M.C., KOTHARI L.S. (1984). Effect of melatonin carcinogenesis in intact and pinealectomized rats in varying photoperiods. Cancer Res. 44 : 3403-3407.
- SHAW H.M., MILTON G.W., FARAGO G., MC CARTHY W.H. (1978). Endocrine influences on survival from malignant melanoma. Cancer 42, 2 : 669-677.
- SHAY H., AEGERTER E.A., GRUENSTEIN M., KOMAROV S.A. (1949). Development of adenocarcinoma of the breast in the wistar rat following the gastric instillation of methylcholanthrene. J. Nat. Cancer Inst. 10 : 255-266.
- SHERMAN M.R., STEVENS J. (1984). Structure of mammalian steroid receptors : evolving concepts and methodological developments. Ann. Rev. Physiol. 46 : 83-105.
- SHIRAMA K., FURAYA T., TAKEO Y., SHIMIZU K., MAEKAWA K. (1981). A direct effect of the pineal on the accessory sex organs in light deprived male rats. J. Endocrinol. Invest. 4 : 203-207.
- SHIRAMA K., FURAYA T., TAKEO Y., SHIMIZU K., MAEKAWA K. (1982). Direct effect of melatonin on the accessory sexual organs in the pinealectomized male rats kept in constant darkness. J. Endocrinol. 95 : 87-94.
- SILVA J.S., GEORGIADIS G.S., DILLEY W.G., MC CARTY K.S., WELLS S.A.Jr, MC CARTY K.S.Jr (1983). Menstrual cycle-dependent variations of breast cyst fluid proteins and sex steroid receptors in the normal human breast. Cancer 51, 7 : 1297-1302.
- SINGH P., CHATTOPADHYAY T., KAPUR M.M., LAUMAS K.R. (1978). Cytosol and nuclear estradiol receptors in normal and cancerous breast tissue of women. Indian J. Med. Res. 68 : 97-106.
- SINHA D., COOPER D., DAO T.L. (1973). The nature of estrogen and prolactin effect

- on mammary tumorigenesis. *Cancer Res.* 33 : 411-414.
- SINHA D., DAO T.L. (1974). A direct mechanism of mammary carcinogenesis induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *J. Nat. Cancer Inst.* 53, 3 : 841-846.
 - SINHA D., DAO T.L. (1975). Site of origin of mammary tumors induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene in the rat. *J. Nat. Cancer Inst.* 54, 4 : 1007-1009.
 - SMITH R.D., HILF R., SENIOR A.E. (1976). Prolactin binding to mammary gland, 7,12-dimethylbenzanthracene-induced mammary tumors, and liver in rats. *Cancer Res.* 36 : 3726-3731.
 - SMULDERS A.P., WRIGHT M. (1980). Role of choroid plexus in transport of melatonin between blood and brain. *Brain Res.* 191 : 555-558.
 - SMYTHE G.A., LAZARUS L. (1973). Growth hormone regulation by melatonin and serotonin. *Nature* 244 : 230-231.
 - SORRENTINO S., REITER R.J. (1970). Pineal induced alteration estrous cycles in blinded hamsters. *Gen. Comp. Endocrinol.* 15 : 39-42.
 - SORRENTINO S., REITER R.J., SCHALCH D.S. (1971). Interactions of the pineal gland, blinding and underfeeding on reproductive organ size and radioimmunoassayable growth hormone. *Neuroendocrinology* 7 : 105-115.
 - STANBERRY L.R., DAS GUPTA T.K., BEATTIE C.W. (1982). Biological behavior of MM1 hamster melanoma. *Cancer Res.* 42 : 2238-2241.
 - STANBERRY L.R., DAS GUPTA T.K., BEATTIE C.W. (1983). Photoperiodic control of melanoma growth in hamsters : influence of pinealectomy and melatonin. *Endocrinology* 113, 2 : 469-475.
 - STARR K.W. (1970). Growth and new growth : environmental carcinogens in the process of human ontogeny. *Progr. Clin. Cancer* 4 : 1-29.
 - STEA B., BACKLUND P.S., BERKEY P.B., CHO A.K., HALPERN B.C., HALPERN R.M., SMITH R.A. (1978). Folate and pterin metabolism by cancer cells in culture. *Cancer Res.* 38 : 2378-2384.
 - STERENTAL A., DOMINGUEZ J.M., WEISSMAN C., PEARSON O.H. (1963). Pituitary role in the estrogen dependency of experimental mammary cancer. *Cancer Res.* 23 : 481-484.
 - STOLL B.A. (1972). Brain catecholamines and breast cancer : a hypothesis. *Lancet* 1 : 431.
 - SUTHERLAND R., MESTER J., BAULIEU E.E. (1977). Hormonal regulation of sex steroid

- hormone receptor concentration and subcellular distribution in chick oviduct. En : Hormones and cell regulation. Ed. J. Dumont y J. Nunez. Elsevier / North-Holland Biomedical Press. pag. 31-48.
- SVET-MOLDARSKY G.J., VESKOVA T.K., SLAVINA E.G., BYCHKOV M.B., PERERODCHIKOVA N.I., LICHYNITSER M.R., TRAPENZNIKOV N.N., JAVORSKY V., MUCKOEDOVA S.N., RAVKINA L.I. (1976). An attempt of treatment of malignant melanoma with bovine pineal tissues. Biomedicine 25 : 7-10.
 - SWOBODA H. (1975). El libro de la estadística moderna. Ed. Omega S.A.. Barcelona.
 - SYDNOR K.L., BUTENANDT O., BRILLANTES F.P., HUGGINS C. (1962). Race-strain related to hydrocarbon-induced mammary cancer in rats. J. Nat. Cancer Inst. 29 : 805-814.
 - SYLVESTER P.W., AYLSWORTH C.F., MEITES J. (1981). Relationship of hormones to inhibition of mammary tumor development by underfeeding during the "critical period" after carcinogen administration. Cancer Res. 41 : 1384-1388.
 - TALBOT J.A., REITER R.J. (1973-1974). Influence of melatonin, 5-methoxytryptophol and pinealectomy on pituitary and plasma gonadotropin and prolactin levels in castrated adult male rats. Neuroendocrinology 13 : 164-172.
 - TAMARKIN L., WESTROM W.K., HAMIL A.I., GOLDMAN B.D. (1976). Effect of melatonin on the reproductive systems of male and female syrian hamster : A diurnal rhythm in sensitivity to melatonin. Endocrinology 99 : 1534-1541.
 - TAMARKIN L., REPERT S.M., KLEIN D.C. (1979). Regulation of pineal melatonin in the syrian hamster. Endocrinology 104 : 385-389.
 - TAMARKIN L., COHEN M., ROSELLE D., REICHERT C., LIPPMAN M., CHABNER B. (1981). Melatonin inhibition and pinealectomy enhancement of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in the rat. Cancer Res. 41 : 4432-4436.
 - TAMARKIN L., DANFORTH D., LICHTER A., DE MOSS E., COHEN M., CHABNER B., LIPPMAN M. (1982). Decreased nocturnal plasma melatonin peak in patients with estrogen receptor positive breast cancer. Science 216 : 1003-1005.
 - TANNENBAUM A. (1942). The genesis and growth of tumors. II. Effects of caloric restriction per se. Cancer Res. 2 : 460-467.
 - TANNENBAUM A., SILVERSTONE H. (1950). Failure to inhibit the formation of mammary carcinoma in mice by intermittent fasting. Cancer Res. 10 : 577-579.
 - TAPP E. (1978). Role of pineal in aetiology and treatment of breast cancer. Lancet 2 : 1001-1002.

- TAPP E. (1980 a). The human pineal gland in malignancy. *J. Neural Transm.* 48 : 119-129.
- TAPP E. (1980 b). Pineal gland in rats suffering from malignancy. *J. Neural Transm.* 48 : 131-135.
- TAPP E. (1982). The pineal gland in malignancy. En : *The Pineal Gland.* vol. III. pag. 171-178. Boca Raton : CRC Press.
- TAPP E., BLUMFIELD M. (1970). The weight of the pineal gland in malignancy. *Brit. J. Cancer* 24 : 67-70.
- TAPP E., SKINNER R.G., PHILLIPS V. (1980). Radioimmunoassay for melatonin. *J. Neural Transm.* 48 : 137-141.
- TAYLOR R.L., ALBURQUERQUE L.C., BURT D.C. (1980). Muscarinic receptors in pineal. *Life Sci.* 2195-2200.
- TELLER M.N., STOCK C.C., STOHR G., MERKER P.C., KAUFMAN R.J., ESCHER G.C., BOWIE M. (1966). Biologic characteristics and chemotherapy of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced tumors in rats. *Cancer Res.* 26 : 245-252.
- TELLER M.N., KAUFMAN R.J., STOCK C.C., BOWIE M. (1968). Criteria for evaluating hormones in the 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumor rat experimental chemotherapy system. *Cancer Res.* 28 : 368-371.
- TELLER M.N., STOCK C.C., HELLMAN L., MOUNTAIN I.M., BOWIE M., ROSENBERG B.J., BOYAR R.M., BUDINGER J.M. (1977). Comparative effects of a series of prolactin inhibitors, 17 β -estradiol and 2 α -methyl-dihydrotestosterone propionate, on growth of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced rat mammary carcinomas. *Cancer Res.* 37 : 3932-3938.
- TESSMANN D., GOCKE H., SALDITT G. (1972). The influence of light and darkness on male and female rats with Walker carcinosarcoma. *Arch. Geschwistforsch.* 39 : 300-303.
- THORESEN S., THORSEN T., TANGEN M., HARTVEIT F. (1982). Oestrogen and progesterone receptor content and the distribution of histological grade in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2, 3 : 251-255.
- TOUITOU Y., FEVRE-MONTANGE M., PROUST J., KLINGER E., NAKACHE J.P. (1985). Age- and sex-associated modification of plasma melatonin concentrations in man. Relationship to pathology, malignant or not, and autopsy findings. *Acta Endocrinol.* 108 : 135-144.

- TROLL W. (1968). Discussion of Dr. E. Farber's paper, "Biochemistry of carcinogenesis". *Cancer Res.* 28 : 1870.
- TULUSAN A.H., HAMANN M., PRESTELE H., RAMMING I., VON MAILLOT K., EGGER H. (1982). Correlations of the receptor content and ultrastructure of breast cancer cells. *Arch. Gynecol.* 231, 3 : 177-184.
- TUREK F.W., DESJARDINS C., MENAKER M. (1975). Melatonin : antigonadal and progonadal effects in male golden hamsters. *Science* 190 : 280-282.
- VACAS M.I., CARDINALI D.P. (1979). Diurnal changes in melatonin binding sites of hamster and rat brains. Correlation with neuroendocrine responsiveness to melatonin. *Neurosci. Lett.* 15 : 259-263.
- VACAS M.I., CARDINALI D.P. (1980). Binding sites for melatonin in bovine pineal gland. *Horm. Res.* 13 : 121-131.
- VASILLEV S.V. (1979). Effect of melatonin on mitosis of the mouse ascitis hepatoma gelstein 22 A. *Bioll. Eksp. Biol. Med.* 88 : 595-596.
- VAUGHAN M.K., REITER R.J. (1972). Transient hypertrophy of the ventral prostate and coagulation glands and accelerated thymic involution following pinealectomy in the mouse. *Tex. Rep. Biol. Med.* 29 : 579-586.
- VAUGHAN G.M., REITER R.J., SILER-KHODR T.M., SACKMAN J.W., VAUGHAN M.K., MC GUIRE W.L., JOHNSON L.Y., STARR P. (1978). Influence of pinealectomy on serum estrogen and progesterone levels in blind-anosmic female rats. *Experientia* 34 : 1378-1379.
- VLAHAKES G.H., WURTMAN R.J. (1972). A Mg^{++} dependent hydroxyindole-0-methyltransferase in the rat harderian gland. *Biochim. Biophys. Acta* 261 : 194-198.
- VON MAILLOT K., HORKE W., PRESTELE H. (1982). Prognostic significance of the steroid receptor content in primary breast cancer. *Arch. Gynecol.* 231, 3 : 185-190.
- WACHTER H., HAUSEN A., GRASSMAYR K. (1979). Erhöhte ausscheidung von neopterin im harn von patienten mit malignen tumoren und mit viruserkrankungen. *Z. Physiol. Chem.* 360 : 1957-1960.
- WAGNER R.K., JUNGBLUT P.W. (1976). Oestradiol and dihydrotestosterone receptors in normal and neoplastic human mammary tissue. *Acta Endocrinol.* 82 : 105-120.
- WAGNER D.A., NAYLOR P.H., KIM U., SHEA W., IP C., IP M.M. (1982). Interaction of dietary fat and the thymus in the induction of mammary tumors by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Cancer Res.* 42 : 1266-1273.
- WARWICK R., WILLIAMS P. (1973). *Gray's Anatomy.* 35 WB Saunders. Philadelphia.

pag. 1371.

- WEBB S.M., CHAMPNEY T.H., STEGER R.W., BARTKE A., REITER R.J. (1984). Immunoreactive somatostatin in the pineal gland of different rodents species : circadian rhythm, effects of superior cervical ganglionectomy, pineal indole administration and lighting conditions. *Biomed. Res.* 5 : 473-480.
- WELSCH C.W. (1985). Host factors affecting the growth of carcinogen-induced rat mammary carcinomas : A review and tribute to Charles Brenton Huggins. *Cancer Res.* 45 : 3415-3443.
- WELSCH C.W., MEITES J. (1970). Effects of reserpine on development of 7,12-dimethylbenzanthracene induced mammary tumors in female rats. *Experientia* 26, 10 : 1133-1134.
- WELSCH C.W., NAGASAWA H. (1977). Prolactin and murine mammary tumorigenesis : a review. *Cancer Res.* 37 : 951-963.
- WETTERBERG L. (1983). Melatonin as a cronobiological marker in health and disease. En : *The pineal gland and its endocrine role.* Ed. J. Axelrod, F. Fraschini, G.P. Velo. Plenum Publishing Corporation. pag. 575-587.
- WETTERBERG L. (1975). Melatonin and menstrual cycle. *Lancet* 2 : 417.
- WETTERBERG L., ARENDT J., PAUNIER L., SIZONENKO P.C., DONSELAAR W., HEYDEN T. (1976). Human serum melatonin changes during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42, 1 : 185-188.
- WIECHMANN A.F., BOK D., HORWITZ J. (1985). Localization of hydroxyindole-0-methyltransferase in the mammalian pineal gland and retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 26, 3 : 253-265.
- WITHYACHUMNARNKUL B., KNIGGE K.M. (1980). Melatonin concentration in cerebrospinal fluid, peripheral plasma and plasma of the confluens sinuum of the rat. *Neuroendocrinology* 30 : 382-388.
- WITTLIFF J.L. (1979). The steroid receptors of experimental mammary tumors and their relationship to those of human breast carcinoma. *Molec. Aspects Med.* 2 : 395-437.
- WITTLIFF J.L. (1984). Steroid-hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 53, 3 : 630-643.
- WITTLIFF J.L., GARDNER D.G., BATTEMA W.L., GILBERT P.J. (1972). Specific estrogen-receptor in the neoplastic and lactating mammary gland of the rat. *Biochem. Biophys.*

Res. Commun. 48, 1 : 119-125.

- WRBA H., LAPIN V., DOSTAL V. (1975). The influence of pinealectomy and of pinealectomy combined with thymectomy on the oncogenesis caused by polyoma virus in rats. *Osterr. Z. Onkologie* 2, 2-3 : 37-39.
- WURTMAN R.J. (1975). The effect of light on man and other mammals. *Ann. Rev. Physiol.* 37 : 467-483.
- WURTMAN R.J., AXELROD J. (1966). Effect of chlorpromazine and other drugs on the disposition of circulating melatonin. *Nature* 212 : 312.
- YAMASHITA K., MIENO M., SHIMIZU T., YAMASHITA E.R. (1977). Inhibition by melatonin of the pituitary response to luteinizing hormone releasing hormone in vivo. *J. Endocrinol.* 76 : 487-491.
- YOSHIDA H., FUKUNISHI R. (1977). Mammary tumor and leukemia in male sprague-dawley rats evoked by a series of intragastric administration of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Gann* 68, 2 : 237-239.
- YOSHIDA H., SUZUKI M., OKUGAWA K., WADA S., FUKUNISHI R., OKAMOTO S., MATSUMOTO K. (1982 a). Mammary carcinoma induced by a series of intragastric intubations of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene in gonadectomized female and male sprague-dawley rats. *Gann* 73, 4 : 539-542.
- YOSHIDA H., YOSHIDA A., FUKUNISHI R., SATO B., OKAMOTO S., MATSUMOTO K. (1982 b). Biological characteristics and estrogen and progesterone receptors in mammary carcinoma induced in male sprague-dawley rats by a series of intragastric intubations of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Cancer Res.* 42 : 2434-2439.
- YOUNG S. (1968). Effect of temperature on the production of induced rat mammary tumours. *Nature* 219 : 1264-1265.
- YOUNG S., COWAN D.M., SUTHERLAND L.E. (1963). The histology of induced mammary tumours in rats. *J. Path. Bact.* 85 : 331-340.
- ZAR J.H. (1984). *Biostatistical Analysis*. Prentice-Hall Inc.. Englewood Cliffs. N.J..
- ZAVA D.T., GOLDHIRSCH A. (1983). Estrogen receptor in malignant melanoma : fact or artefact ?. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 19, 8 : 1151-1159.
- ZAVA D.T., CHAMNESS G.C., HORWITZ K.B., MC GUIRE W.L. (1977). Human breast cancer : biologically active estrogen receptor in the absence of estrogen ?. *Science* 196 : 663-664.