

P. Soriano,
S. Navarro,
A. Llombart-Bosch

Valor pronóstico de la detección inmunohistoquímica de los receptores hormonales y del interferón tipo I en el cáncer mamario

Prognostic significance of the immunocytochemical expression of hormone and type I interferon receptors in breast cancer

SUMMARY

We present a retrospective study of 183 cases of infiltrating ductal carcinoma of the breast cancer from patients treated with radical mastectomy and axillary dissection with a follow-up period of 10-15 years.

Immunocytochemistry on paraffin sections was performed analyzing the expression of estrogen (RE), progesterone (RP) and type I interferon receptor (RI).

Median survival was 6.74 years, 49.2% of cases lived more than 7 years, whereas the median survival of the deceased patients in the last control was 3.74 years. Survival was statistically correlated with the expression of hormone receptors, especially RP (p-value: 0.033) when the RP expression was less than 30%, median survival was 6.31 years compared with the 7.75 years survival observed when RP expression was higher.

Also, survival was correlated with maximum levels of RP and RE expression (p-value 0.021): when the maximum hormone expression was less than 30%, survival was 5.86 year compared with 7.67 years, observed when the expression is higher. Survival was also correlated with RI expression (p-value: 0.038): all the cases showed more than 50% RI expression and presented survival over 3 years (84.61% between 3 and 10 years).

Finally, maximum expression of hormone receptors was significantly correlated with RI expression (p-value: < 0.05). When RI was negative, also RP and RE were not expressed. On the contrary, high levels of RP and RE were detected in cases expressing RI.

We conclude, that the immunohistochemical detection of RP, RE and RI have prognostic value in infiltrating breast cancer.

Departamento de Patología.
Hospital Clínico Universitario.
Valencia.

Correspondencia:
P. Soriano Sarrió.
Departamento de Patología.
Hospital Clínico Universitario.
Avda. Vicente Blasco Ibáñez, 17.
46010 Valencia.

Palabras clave

Supervivencia, Receptor del interferón, Receptores de estrógenos y progesterona, Carcinoma de mama.

Key words

Survival, Interferon receptor, Estrogen and progesterone receptors, Breast carcinoma.

INTRODUCCIÓN

Entre los factores pronósticos reconocidos en el carcinoma mamario podemos citar factores clínicos, anatomopatológicos, biológicos y de proliferación celular, entre otros.^{1,2}

Los estudios publicados han mostrado que pacientes con carcinoma de mama y presencia de receptores estrogénicos y progesterónicos tienen un pronóstico mejor que pacientes con receptores negativos.^{3,4} En general, la presencia de receptores predice una respuesta favorable a la terapia de manipulación hormonal y los niveles cuantitativos de proteínas receptoras parecen ser proporcionales a la magnitud de los efectos terapéuticos y al pronóstico total.⁵

La respuesta a la terapia endocrina ha sido correlacionada significativamente tanto a los receptores estrogénicos (Blamey et al, 1980; Jensen et al, 1981; Stewart et al, 1982; Williams et al, 1986)⁶⁻¹¹ como a los receptores progesterónicos (Stewart et al, 1982; McGuire et al, 1978; Jonshon et al, 1982).^{12,13}

La supervivencia desde el comienzo de la terapia endocrina ha sido también correlacionada significativamente con el estatus RE (Hahnel et al, 1979; Stewart et al, 1981; Paterson et al, 1982; Howat et al, 1985; Williams et al, 1984)¹⁰ del tumor primario.

Está demostrado que dos de cada tres pacientes con tumores RE⁺ responden a los antiestrógenos (tamoxifén), mientras que en los RE⁻ sólo lo hace el 5%.^{11,14,15}

El interferón es una sustancia proteica que fue descubierta en 1957 por Isaac y Lindermann cuando investigaban el llamado fenómeno de interferencia vírica. Aunque el estímulo principal de la producción de esta sustancia sea la infección vírica, hay otros desencadenantes, como son las endotoxinas, algunos parásitos y complejos polirribonucleótidos sintéticos de RNA bicatenario.

Se han descrito dos tipos de IFN: el tipo I, que comprende IFN- α , IFN- β e IFN- ω , y el tipo II, que comprende el IFN- γ .^{16,17} Los genes que codifican los interferones se localizan en los cromosomas 9 (α y β), 2 (β) y 12 (γ). El gen que codifica el receptor glucoproteínico para el interferón alfa y beta se localiza en el cromosoma humano 21.¹⁸

El IFN- α activa las células NK, aumenta la expresión de moléculas de MHC en las células tumorales, y es también directamente citostático.¹⁷ Los resultados más espectaculares con IFN- α se han logrado en el tratamiento de la tricoleucemia.^{20,22,25}

Es aceptado hoy día la amplia gama de funciones biológicas del interferón, entre ellas podríamos citar efectos antivirales, antiproliferativos e inmunomoduladores,²¹ lo que explica su actividad antitumoral demostrada *in vivo-in vitro* observada en algunas enfermedades como el mieloma múltiple,^{23,29} linfoma de células T y leucemia mieloide crónica.^{24,26}

Recientemente, Navarro et al (1996) han publicado un estudio sobre la detección inmunohistoquímica del IFN tipo I en tejidos neoplásicos y en tejidos humanos fetales y de adulto no neoplásicos.²⁷ En este trabajo se demuestra que el anticuerpo monoclonal IFNAR3 es útil para detectar el tipo I IFN-R usando el método de inmunoperoxidasa sobre secciones parafinadas. En dicho estudio se observó una alta expresión del RI en tumores epiteliales, sobre todo adenocarcinomas.

Por su parte, Rosolen et al (1997) realizaron un estudio de la expresión del receptor del IFN tipo I en tumores sólidos en la infancia usando el mismo anticuerpo monoclonal IFNAR3.²⁸ Determinaron en tres líneas celulares la estructura del receptor por afinidad cruzada y con técnicas de inmunoprecipitación. Asimismo demostraron que todos los tumores estudiados, incluyendo neuroblastomas, tumores neuroectodérmicos primitivos y rhabdomyosarcomas, se tiñen positivamente, aunque algunos con carácter débil. También demostraron que el tratamiento con IFN- α de aquellas líneas celulares induce inhibición del crecimiento *in vitro*.

Recientemente Mejía et al acaban de publicar un estudio sobre la expresión del RI y su relación con otros factores pronósticos en el neuroblastoma humano.²⁹ En 79 casos de neuroblastoma se estudiaron tanto la expresión del receptor del IF tipo I como la histopatología, estadio, expresión de bcl-2 y PCNA, la amplificación del N-myc, así como la apoptosis. Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la expresión del RI con el bcl-2 (p: 0,017) y la histopatología favorable (p: 0,015). La sobreexpresión encontrada en células ganglionares sugiere que IFN-R debería estar involucrado en la diferenciación del neuroblastoma. Sin embargo, la expresión del RI tipo I en casos con estadios 4 abre nuevas posibilidades para un posible manejo terapéutico en casos avanzados que no responden a ningún protocolo quimioterápico.

Nosotros pretendemos demostrar en este trabajo si existe alguna relación pronóstica entre la expresi-

sión de receptores hormonales y el receptor del interferón tipo I en una serie de carcinomas mamarios con un amplio período de seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Todos los carcinomas mamarios estudiados proceden de mastectomías radicales con vaciamiento axilar.

El material utilizado fue fijado en formol tamponado al 10%, procesado de forma habitual e incluido en parafina.

El total de casos recogidos fue de 184 en un período comprendido desde 1980 a 1985 con el fin de lograr un seguimiento mínimo de 10 años. Las muestras obtenidas proceden tanto del Instituto Valenciano de Oncología como del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

En ninguno de los casos las pacientes recibieron tratamiento previo quimioterápico.

Se realizaron secciones de 3 μ , tanto para teñir con hematoxilina eosina como para realizar estudios inmunohistoquímicos siguiendo el método ABC peroxidasa.

Los anticuerpos utilizados fueron:

Ac	Tipo	Dilución	Método	Producido
RE	M	Prediluido	ABC	Inmunotech.
RP	M	Prediluido	ABC	Inmunotech.
RI	M	10 μ g/ml	ABC	Dr. O. R. Colamonici (Univ. Memphis, Tennessee, EE. UU.).

ABC - 1:100 - Vector

RE: receptor de estrógenos. RP: receptor de progesterona. RI: receptor del interferón tipo I. ABC: complejo avidina-biotina.

Para valorar los resultados inmunohistoquímicos se utilizaron los siguientes parámetros: 0% (células positivas) = 0, <25% = 1, 25-50% = 2, >50% = 3.

La distribución de la inmunotinción del RI se valoró tanto si aparecía membranosa como citoplasmática, y dentro de esta última si era difusa, granular o cualquier combinación de ellas.

Los marcadores nucleares RE y RP se valoraron mediante el porcentaje de núcleos positivos en un total de 1.000 células (\approx 10 HPF).

Los datos clínicos se obtuvieron de las historias clínicas archivadas en el Instituto Valenciano de Oncología. De ellas se recogieron:

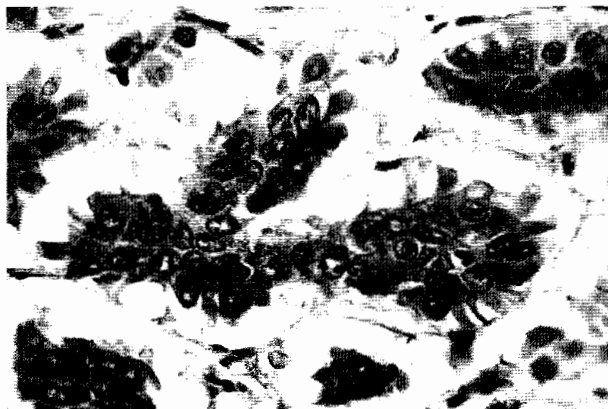


Fig. 1. Estudio inmunohistoquímico frente al receptor del interferón tipo-I, mostrando intensa positividad citoplasmática. (ABC peroxidasa) 40x.

- Número de historia y diagnóstico anatomopatológico.
- Edad de la paciente en el momento del diagnóstico.
- Estado pre o postmenopáusico.
- Localización y tamaño macroscópico real de la tumoración.
- Fecha de la cirugía.
- Tipo de intervención realizada.
- Número de ganglios extirpados y número de ganglios afectados.
- Tipo de tratamiento neo o coadyuvante recibido.
- Marcadores de receptores hormonales por estudios bioquímicos.
- Fecha de la primera recidiva.
- Fecha de la primera metástasis.
- Fecha de la última visita.
- Fecha de muerte y su causa.

El estudio estadístico se llevó a cabo mediante el programa SPSS/PC implementado en un 486X, realizándose un análisis bivariante destinado a la detección de asociaciones significativas entre pares de variables. Se han empleado tres tipos de pruebas: la prueba de χ^2 de Pearson, la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney y la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis. El nivel de significatividad referido en los test es el 5% ($\alpha = 0,05$).

RESULTADOS

Después de todos los procesos selectivos, la muestra quedó reducida a 184 pacientes, en los que

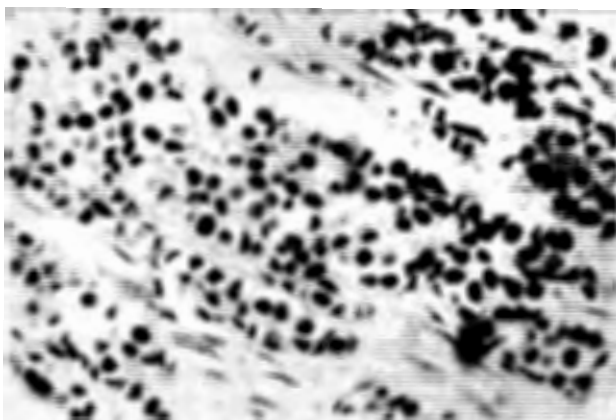


Fig. 2. Expresión inmunohistoquímica de los receptores de progesterona. Obsérvese la intensa positividad nuclear. (ABC peroxidasa) 40x.

se pudo llevar a cabo el estudio estadístico pertinente.

La media de edad de las mujeres estudiadas en el momento del diagnóstico de carcinoma fue de 56,25 años (DE: 13,35)*, con un mínimo de 28 y un máximo de 86 años; el 63,8% de ellas eran menopáusicas. El tamaño tumoral medio en dicha población fue de 37,75 mm (DE: 16,91). El mínimo tamaño encontrado fue de 5 mm y el máximo de 90 mm. La supervivencia** media obtenida de la muestra fue de 6,74 años (DE: 3,91). El 49,2% de las pacientes alcanzaron una supervivencia superior a los 7 años. Existían 80 pacientes fallecidas en la fecha del último control. Para éstas el promedio de supervivencia fue de 3,73 años (DE: 2,46).

La supervivencia se asoció significativamente al valor de la expresión inmunohistoquímica del receptor de progesterona (p-valor: 0,033). Así, cuando la expresión fue menor del 30% la supervivencia media fue 6,31 años frente a 7,75 años cuando la expresión del RP fue igual o superior a ese tanto por ciento. Por tanto, a mayor nivel de receptor de progesterona mayor supervivencia.

La supervivencia dependía significativamente de la expresión de los receptores hormonales tanto si es

*DE: desviación estándar.

**Puesto que en la muestra existen pacientes vivos en la fecha del último control, habría que matizar el concepto de «supervivencia» y entenderla como «supervivencia mínima» o «supervivencia a fecha del último control».

de progesterona como de estrógenos (p-valor: 0,021). Así, cuando la expresión encontrada fue menor del 30% la supervivencia media es de 5,86 años frente a los 7,67 años cuando la expresión era igual o superior al 30%.

De los 175 casos de carcinomas mamarios valorables para el receptor del interferón, el 49,85% resultaron negativos para tal marcador, el 31,4% presentó una positividad <25%, el 11,4% presentó una positividad entre 25-50% y el 7,4% mostró >50% de positividad.

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el RI y la expresión de receptores hormonales (p-valor: <0,05). De forma que valores máximos para la expresión hormonal (>60%) se asociaba con valores máximos de RI (>50%). Del mismo modo, porcentajes nulos en ambos marcadores están significativamente asociados (tabla 1). Cuando el RI toma valor <25%, el máximo (EP) proporciona valores porcentuales igualmente bajos (<30%). Índices de RI \geq 25% se asocian con valores hormonales \geq 30%. Dichos resultados aparecen resumidos en la tabla 1.

DISCUSIÓN

En el cáncer mamario se acepta que el estatus RE se correlaciona bien con la supervivencia (Bishop et al, 1979; Blamey et al, 1990), pero en el estudio de Nottingham/Tenovus el índice del grado histológico tiene un valor predictivo mejor (Haybittle et al, 1982).

Robertson et al en 1992 en un estudio de carcinomas avanzados tratados con terapia endocrina observaron que pacientes postmenopáusicas tienen más tumores con receptores estrogénicos positivos y concentraciones más altas (tanto por RE-ICA como RE-EIA) que las premenopáusicas, hecho también demostrado por Martínez de la Ossa.¹¹ Asimismo, el estatus RE-EIA se correlacionaba con tiempo de progresión de la enfermedad y la supervivencia (si RE-EIA eran positivos, la perspectiva era más favorable). También observaron que al igual que Ortiz et al,¹⁰ la expresión de receptores estrogénicos es más alta en los tumores primarios de mujeres postmenopáusicas, que la concentración de receptores estrogénicos era más alta con la edad y que la supervivencia era mayor cuando los receptores estrogénicos eran positivos.

TABLA 1
MÁXIMO ENTRE E Y P SEGÚN RI

	Total		RI								
			0		< 25%		25-50%		> 50%		
Máximo (E, P):											
— 0%	87	50,0	55	64,7	21	37,5	9	45,0	2	15,4	
— 0-30%	3	1,7	2	2,4	0	0	1	5,0	0	0	
— 30-60%	44	25,3	19	22,4	15	26,8	5	25,0	5	38,5	
— > 60%	40	23,0	9	10,6	20	35,7	5	25,0	6	46,2	
Total	174	100,0	85	100,0	56	100,0	20	100,0	13	100,0	

En nuestro trabajo demostramos que la supervivencia está estadísticamente relacionada con la expresión de receptores hormonales, concretamente del receptor de la progesterona (p-valor: 0,033). Por tanto, a mayor nivel del receptor de la progesterona mayor supervivencia. También observamos que la supervivencia depende significativamente del valor de la expresión máxima de receptores estrogénicos o progesterónicos (p-valor: 0,021).

En la actualidad se dispone de anticuerpos monoclonales específicos para la detección inmunohistoquímica del receptor del interferón tipo I. Así, Navarro et al publicaron un trabajo sobre la detección inmunohistoquímica del receptor del interferón tipo I en tejidos neoplásicos, en tejidos humanos fetales y de adulto no neoplásicos.²⁵ Observaron una alta expresión en neoplasias, particularmente adenocarcinomas.

En nuestro trabajo nosotros encontramos que de los 175 casos de carcinomas mamarios valorables para el receptor del interferón, el 49,85% no mostró expresión para tal marcador, el 31,4% presentó una positividad <25%, el 11,4% presentó una positividad entre 25-50% y el 7,4% mostró >50% de positividad.

Con estos resultados podemos decir que el 50,2% de nuestros casos mostraron alguna positividad frente al receptor del interferón.

Ozzello et al (1993) utilizaron el IFN- α conjugado al Ac. monoclonal antimucina epitelial mamaria (Mc5) para el tratamiento del cáncer mamario.³⁰ Demostraron que este tratamiento inhibía el crecimiento de los tumores inyectados en ratones atímicos y demostraron la potencial utilidad del tratamiento de IFN por medio de inmunocombinados, así como el valor y la mejoría de esta forma de terapia.

Por su parte, Seymour et al (1993) demostraron efectos biológicos *in vivo* en carcinomas de mama avanzados tratados con interferón y tamoxifén (TMX).³¹ Demostraron que el tratamiento con IFN incrementa consistentemente la expresión del receptor de estrógenos (RE) y de la proteína P24 reguladora de estrógenos, mientras que disminuye la expresión del Ag Ki-67 asociado a la proliferación. La expresión de los factores de crecimiento como PDGF y TGF fue más variable. Concluyeron que ambos tratamientos (IFN y TMX) ejercen efectos múltiples en la expresión de variables biológicas tumorales y que mientras este estudio confirma alguna de las predicciones de los modelos *in vitro*, los efectos *in vivo* son más complejos.

En nuestro estudio encontramos una correlación estadísticamente significativa entre el RI y la expresión hormonal (p-valor: <0,05). Así, valores máximos para la expresión hormonal (>60%) se asocian a valores máximos de RI (>50%). Análogamente porcentajes nulos en ambos marcadores están significativamente asociados.

Sparano et al (1993) demostraron que los interferones realzan la citotoxicidad de antimetabolitos, agentes alquilantes y antibióticos contra tumores cultivados *in vitro* e *in vivo*.³⁰ En los carcinomas colorectales avanzados han demostrado respuesta de 26 a 63% en pacientes tratados con 5-fluorouracilo (5-FU) más interferón-alfa (IFN- α), sugiriendo una mejoría en la respuesta con la combinación que con sólo 5-FU. También se ha detectado una respuesta favorable en adenocarcinomas de pulmón, páncreas, mama, riñón, carcinoma de células escamosas de esófago y carcinoma urotelial tratado con 5-FU/IFN- α .

Robinson et al (1990) realizaron un trabajo sobre la inhibición del crecimiento celular del carcinoma de ma-

ma hormonodependiente e independiente *in vivo* e *in vitro* con toremifene antiestrogénico e IF- α_2 recombinante.³³ La acción antiproliferativa de toremifene antiestrogénico e IF- α_2 humano recombinante (IFN- α_2) fueron examinados en líneas celulares de carcinoma de mama humano, cultivados *in vitro* y en ratones atímicos. La administración diaria de IFN- α_{2a} humano recombinante resultaba en una marcada reducción del crecimiento del tumor en ambos ratones tratados con estradiol o no. La administración de toremifene reducía el crecimiento del tumor estimulado por el estradiol. La combinación de IFN- α_{2a} con toremifene reducía el crecimiento estimulado por el estradiol mucho más que con toremifene solo, pero no más bajo que el visto con el interferón solo. El toremifene no inhibía el crecimiento de células del cáncer de mama hormonoindpendiente. IFN- α_{2a} inhibe el crecimiento de las líneas celulares MCF-7 y MDA-MB-231; no obstante, las células MCF-7 son aproximadamente 10 veces más sensibles a la inhibición con el interferón.

En nuestro trabajo demostramos que, efectivamente, la expresión máxima de receptores hormonales está significativamente relacionada con los resultados inmunohistoquímicos obtenidos con el receptor del interferón (p-valor: <0,05). Así, cuando la expresión de este receptor fue negativo, la expresión de receptores hormonales también lo era. Por contra, con una expresión de RI mayor del 50% de nuevo se vieron altos porcentajes de expresión de receptores máxima.

También pudimos comprobar que la supervivencia se correlacionaba estadísticamente con la expresión inmunohistoquímica del receptor del interferón tipo I (RI) (p-valor: 0,038). Así, todos los casos con más de un 50% de expresión de RI vivieron más de 3 años, y de éstos, el 84,61% vivieron entre 3 y 10 años.

Los resultados de nuestro trabajo confirman el valor pronóstico de la determinación inmunohistoquímica del RI, así como la orientación terapéutica de aquellos casos con expresión alta dada su estrecha relación estadísticamente demostrada con los receptores hormonales.

RESUMEN

Presentamos un estudio retrospectivo de 183 casos de mujeres con carcinoma mamario ductal invasor tratadas con mastectomía radical y disección axi-

lar. El período de seguimiento fue de 10 a 15 años. Se realizó un análisis inmunohistoquímico en secciones parafinadas, estudiando la expresión de los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) y el receptor del interferón tipo I (RI).

La supervivencia media fue de 6,74 años. Un 49,2% de los casos vivieron más de 7 años, mientras que de las mujeres fallecidas en el último control la supervivencia media fue de 3,74 años. La supervivencia estaba estadísticamente relacionada con la expresión de receptores hormonales, concretamente el RP (p-valor: 0,033). Así, cuando la expresión del RP era <30%, la supervivencia media era de 6,31 años frente a 7,75 años cuando la expresión del RP era igual o superior a este tanto por ciento. Asimismo, la supervivencia dependía significativamente del valor de la expresión máxima de RE o RP (p-valor: 0,021), de forma que cuando la expresión hormonal máxima fue <30%, la supervivencia media fue de 5,86 años frente a 7,67 años cuando la expresión fue igual o superior al 30%. Ésta a su vez se correlacionó estadísticamente con la expresión inmunohistoquímica del RI (p-valor: 0,038). Así, todos los casos con más de un 50% de expresión de RI vivieron más de 3 años, y de éstos, el 84,61% vivieron entre 3 y 10 años. Finalmente la expresión máxima de receptores hormonales está significativamente relacionada con los resultados inmunohistoquímicos obtenidos con el RI (p-valor: < 0,05). Cuando la expresión de este receptor fue negativa, la expresión de receptores hormonales también lo era. Por contra, con una expresión de RI mayor del 50% de nuevo se vieron altos porcentajes de expresión de receptores máxima.

Concluimos resaltando el valor pronóstico de la determinación inmunohistoquímica de los receptores hormonales y del interferón en el cáncer infiltrante de mama.

REFERENCIAS

1. Johnson HJ, Belluco C, Abou-Azama AM, Dee S, Kahn J, Wise L. Prognostic factors in node-negative breast cancer. *Arch Surg* 1992;127:1386-91.
2. Robertson JFR, Pearson D, Blamei RW, Nicholson RI. Comparison of two oestrogen receptor assays in the prediction of the clinical course of patients with advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1992;65:727-30.
3. Stierer M, Weber R, Hanak H, Spona J, Tochler H. Immunohistochemical and biochemical measurement of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. *Ann Surg* 1993;218:13-21.
4. Tesch M, Henderson R. Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptor status in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1993;99:8-12.

5. Kuenen-Boumeester V, van Putten WLJ, Claassen C, Van Ooijen B, Henzen-Logmans SC. Immunohistochemical determination of androgen receptors in relation to oestrogen and progesterone receptors in female breast cancer. *Int J Cancer* 1992;52:581-4.
6. Bur ME, Schnitt SJ, Baker S, Lew R. Estrogen receptor immunohistochemistry in carcinoma of the breast. *Cancer* 1992;69:175.
7. Cowan WK, Henry J, Corbett IP, Reid WA, Horne CHW. Immunohistochemical and other features of breast carcinomas presenting clinically compared with those detected by cancer screening. *BR J Cancer* 1991; 64:780-4.
8. Graham DM, Jin L, Lloyd RV. Detection of estrogen receptor in paraffin-embedded sections of breast carcinoma by immunohistochemistry and *in situ* hybridization. *Am J Surg Pathol* 1991;15:475-85.
9. Nicholson RI, Walker KJ, McClelland R, Dixon AR, Robertson JFR, Ellis Blamey RW. Hormones sensitivity in breast cancer: influence of heterogeneity of oestrogen receptor expression and cell proliferation. *Eur J Cancer* 1991;27:908-13.
10. Ortiz Muñoz B, Sancho Merle F, Camps Roig J, Vázquez Albadalejo C. Marcadores tumorales y receptores estrogénicos en el cáncer de mama. Estudio de correlación y supervivencia. *Oncología* 1995;18(12): 619-25.
11. Martínez de la Ossa R, Barrena J. Relación de receptores hormonales en el cáncer de mama con variables pronósticas: afectación ganglionar, tipos y grados histológicos, estatus menopáusico y marcadores tumorales. *Clin Invest Gin Obst* 1997;24:84-92.
12. Gasparini GP, Dittadi R, Neli S, Cazzavillan S. Progesterone receptor determined by immunocytochemical and biochemical methods in human cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992;118:557-63.
13. Masood S, Goldstein JD. Immunocytochemical analysis of progesterone receptors in breast cancer. *Cancer Res* 1991;51:3296-303.
14. Noguchi N, Taniya T, Kumaki T, Ashikari A, Miyazaki I. Influence of hormones on proliferation of ER-positive cells and ER-negative cells of human breast cancer (MCF-7). *Oncology* 1990;47:19-24.
15. Pichon MF. Oestrogen receptor negative-progesterone receptor positive phenotype in 1211 breast tumours. *Br J Cancer* 1992;65:895-7.
16. Uzé G, Lutfalla G, Mogensen KE. α and β interferons and their receptor and their friends and relations. *J Interferon Cytokine Res* 1995;15:3-26.
17. Novick D, Cohen B, Rubinstein M. The human interferon alpha/beta receptor: characterization and molecular cloning. *Cell* 1994;391-400.
18. Colamonici OR, Domanski P. Identification of a novel subunit of the type I IFN receptor localized to human chromosome 21. *Biol Chem* 1993;268:10895-9.
19. Pestka S, Lange JA, Zoon KC, Samuel CE. Interferons and Their actions. *Annu Rev Biochem* 1987;56:727-77.
20. Billard C, Sigaux F, Castaigne S, Valensi F, Flandrin G, Degos I, et al. Treatment of hairy cell leukemia with recombinant alpha interferon. II. *In vivo* down-regulation of alpha interferon receptors on tumor cells. *Blood* 1986;67:821-6.
21. Quesada JR, Gutterman JU. Interferons in the treatment of human neoplasms. *J Interferon Res* 1987; 7:575-81.
22. Golomb HM, Jacobs A, Fefer A, Ozer H, Thompson J, Portlock C, Ratain M, Golde D, Vardiman J, Burke J, Bonnen E, Spiegel R. Alpha-2 interferon therapy of Hairy cell leukemia: a multicenter study of 64 patients. *J Clin Oncol* 1986;4:900-5.
23. Cooper MR. Interferons in the management of multiple myeloma. *Semin Oncol* 1988;15:21-8.
24. Talpaz M, Kantarjian HM, Kurzrock R, Gutterman JU. Therapy of chronic myelogenous leukemia: chemotherapy and interferons. *Semin Hematol* 1988;25:62-73.
25. Golomb HM. The treatment of hairy cell leukemia. *Blood* 1987;69:979.
26. Diaz MO, Rubin CM, Harden A, Ziemins S, Larson RA, Le Beau MM, Rowley JD. Deletions of interferon genes in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1990;322:77-82.
27. Navarro S, Colamonici OR, Llombart-Bosch A. Immunohistochemical detection of the type I interferon receptor in human fetal, adult, and neoplastic tissues. *Mod Pathol* 1996;9:150-6.
28. Rosolen A, Todesco A, Colamonici OR, Basso G, Frascella E. Expression of type I interferon receptor in solid tumors of Childhood. *Mod Pathol* 1997;10:55-61.
29. Mejía C, Navarro S, Colamonici OR, Pellin A, Castel V, Llombart Bosch A. Expression of type I interferon receptor and its relation with other prognostic factors in human neuroblastoma. *Oncol Reports* 1999;6:149-53.
30. Ozello L, De Rosa CM, Blank EW, Cantell K, Ceriani RL, Habif DV. The use of natural interferon alpha conjugated to a monoclonal antibody anti mammary epithelial mucin (Mc5) for the treatment of human breast cancer xenografts. *Breast Cancer Res Treat* 1993;25:265-76.
31. Seymour L, Bezwoda WR. Interferon plus tamoxifen treatment for advanced breast cancer: *in vivo* biologic effects of two growth modulators. *Br J Cancer* 1993;68:352-6.
32. Sparano JA, Wadler S, Schwartz EL, Diasio R. Clinical and pharmacological studies of interferon and chemotherapy in gastrointestinal and breast cancer. *Int J Clin Pharmacol Res* 1993;13:1-9.
33. Robinson SP, Goldstein D, Witt PI, Borden EC, Jordan VC. Inhibition of hormone-dependent and independent breast cancer cell growth *in vivo* and *in vitro* with the antiestrogen toremifene and recombinant human interferon alpha 2. *Breast Cancer Res Treat* 1990;15:95-101.