

LUIZ CARLOS TEIXEIRA

Este exemplar corresponde à versão
final da Dissertação de Mestrado o-
presentada à Faculdade de Ciências
Médicas da UNICAMP pelo médico
Luiz Carlos Teixeira.
Campinas, 07 de dezembro de 1990.

- Profa. Dra. Regina C. B. Pisani -
- Orientadora -

Regina Pisani

Luiz Carlos Teixeira

ESTUDOS SOBRE A IMPORTÂNCIA DO RECEPTOR DE ESTRÓGENO
NO CARCINOMA MAMÁRIO

Dissertação apresentada à Faculdade
de Ciências Médicas da UNICAMP para
a obtenção do Título de Mestre em
Medicina

Orientador: Profa. Dra. Regina de Castro Bicudo Pisani
Co-Orientador: Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti

CLASSIF. T/UNICAMP
AUT. T235e
V.
TCMBO 13908

CM-00010040-2

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA
CENTRAL - UNICAMP

T235e Teixeira, Luiz Carlos
Estudo clínico sobre a importância do receptor de
estrógeno no carcinoma mamário/Luiz Carlos Teixeira. -
Campinas : (s.n.), 1990.

Orientador: Regina de Castro Bicudo Pisani. Tese
(mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Fa-
culdade de Ciências Médicas.

1. Mama - Câncer. 2. Estrógeno - Receptores. I. Pi-
sani, Regina de Castro Bicudo. II. Universidade Esta-
dual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III.
Título.

20. CDD - 616.994 49
- 612.62

ÍNDICE PARA CATÁLOGO SISTEMÁTICO:

1. Mama : Câncer 616.994 49
2. Estrógeno: Receptores 612.62

Ao professor José Aristodemo Pinotti, pioneiro na
implantação da dosagem bioquímica dos Receptores Hormonais
no Câncer da Mama, no Brasil (Janeiro, 1973).

A minha esposa Yara,
Aos meus filhos Luiz Felipe e
Guilherme,
A todos os colegas e amigos
que desde agosto de 1977
compartilharam e compartilham
comigo do trabalho que vimos
desenvolvendo na área da
hormonologia tumoral experi-
mental e clínica, na UNICAMP,
do que resultou esta Disser-
tação.

AGRADECIMENTOS

- À professora Regina de Castro Bicudo Pisani que, além de orientadora, foi uma amiga dedicada e constante nas críticas e redefinições deste trabalho;
- Ao professor Marcelo Alvarenga que, pacientemente, estudou e discutiu os aspectos histológicos dos tumores, sugerindo as modificações necessárias no transcurso do estudo;
- Ao estatístico Sérgio Ricardo Bastos e ao analista-de-sistemas Fábio S. Bueno que, ativamente, participaram da análise estatística de todo o trabalho, colaboração inestimável para a credibilidade dos dados;
- A todos os amigos e colaboradores da Assessoria Científica do Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher - CAISM - UNICAMP e da Clínica Ginecológica da Faculdade de Medicina da USP, por todo o esforço e dedicação na datilografia, digitação, desenhos, fotografias e revisão da língua portuguesa e inglesa.

ÍNDICE

	página
01. Introdução.....	01
02. Generalidades sobre os Receptores de Estrógeno no Carcinoma da Mama.....	09
03. Considerações sobre a Dosagem Bioquímica do Receptor de Estrógeno.....	19
04. Proposição.....	27
05. Metodologia	28
5.1. Casuística.....	28
5.2. Técnica da Dosagem do Receptor.....	29
5.3. Método de estudo, obtenção dos dados e análise estatística.....	31
5.4. Apêndice = relação das pacientes estudadas....	36
06. Resultados.....	43
07. Discussão.....	68
08. Conclusões.....	82
09. Resumo.....	84
10. Abstract.....	86
11. Referências Bibliográficas.....	88

1. INTRODUÇÃO

Desde as citações iniciais de Cooper (COOPER, A. P., 1836)^{1a} acerca das modificações observadas no aspecto macroscópico dos tumores da mama de acordo com as fases do ciclo menstrual, foram desenvolvidos vários estudos que objetivaram estabelecer a relação entre o desenvolvimento e o crescimento destes tumores e a sua hormônio-sensibilidade.

O primeiro trabalho descrito na literatura sobre esta resposta à manipulação hormonal data de 1896 e foi realizado por Beatson (BEATSON, G. T., 1896)^{2a}, que relatou as remissões ocorridas em pacientes portadoras de carcinoma avançado da mama após o tratamento ablativo das gônadas. As doentes submetidas à ooforectomia bilateral apresentavam uma evidente resposta objetiva, avaliada através da regressão tumoral, fato este que caracterizava a hormônio-dependência destes tumores.

De 1896 até 1941 pouco se acrescentou ao conhecimento da hormônio-sensibilidade do câncer da mama e poucos estudos foram realizados neste período, caracterizado por um pequeno desenvolvimento tecnológico, pela ocorrência de epidemias e pelo posicionamento belicista que a sociedade adotou. Em 1941, Huggins e Hodges (HUGGINS, C. & HODGES, C. U., 1941) ⁴¹ estudando o carcinoma da próstata introduziram a orquidectomia como método terapêutico, revivendo o interesse pela ooforectomia cirúrgica ou actínica nos casos de carcinomas avançados em mulheres pré-menopausadas.

Em 1946 Adair e Hermann (ADAIR, F. E. & HERMANN, J. B., 1946)⁴² relataram, nos Estados Unidos da América, que os tumores mamários poderiam apresentar regressões quando tratados com andrógenos e que essas regressões ocorriam principalmente nas pacientes pré-menopausadas. Este estudo foi confirmado em 1952 por Nathanson (NATHANSON, I. T., 1952)⁴³.

Os resultados destes trabalhos evidenciavam que a hormônio-responsividade, isto é, a resposta do carcinoma mamário à hormônios exógenos não era exclusiva aos estrógenos e que os andrógenos atuavam como um anti-hormônio (antiestrógenos), cujo mecanismo de funcionamento era desconhecido.

Anteriormente, por volta de 1936, Cole (apud: COLE, M. P., 1970)⁴⁴ reproduziu os estudos iniciais de Beatson, realizando ooforectomias actínicas profiláticas em pacientes submetidas ao tratamento loco-regional clássico

para o carcinoma da mama, que era operação de Halsted. Os resultados avaliados cinco e dez anos após o tratamento mostraram que um determinado grupo de pacientes passavam a viver mais tempo sem a recidiva da doença, embora a taxa de sobrevida total não se modificasse.

Oito anos após, em 1944, Haddow, Watkinson e Patterson (HADDOW, A.; WATKINSON, J. M. & PATTERSON, E., 1944)²³, demonstraram que algumas regressões tumorais poderiam ser obtidas com a administração de altas doses de estrógeno.

Com estes conhecimentos sobre a hormônio-dependência e hormônio-responsividade (ADAIR, F. E. & cols, 1949)²⁴ chegamos aos anos cinquenta sabendo que uma parcela dos tumores mamários são hormônio-sensíveis. No início desta década, com a descrição bioquímica dos hormônios humanos e a sua síntese laboratorial, novas perspectivas foram abertas para a abordagem terapêutica destes tumores.

Todos os estudos realizados nesta época confirmaram a importância que os hormônios endógenos e exógenos teriam na evolução do carcinoma da mama. Ficou definido também que havia uma interrelação entre as diferentes glândulas endócrinas, sendo que o controle deste mecanismo de funcionamento estava sob a responsabilidade da hipófise e que os tumores mamários poderiam ser hormônio-responsivos aos estrógenos, andrógenos, progesterona e hormônios adrenais.

Nesta década foi demonstrada ainda a importância das glândulas supra-renais na produção de estrógenos nas mulheres pós-menopausadas, onde é grande a incidência do carcinoma da mama.

No início dos anos cinquenta o cortisol e outros hormônios corticais foram sintetizados, o que permitiu manter com vida as pacientes adrenalectomizadas. Huggins e Bergenstall (HUGGINS, C. & BERGENSTALL, D. M., 1952)⁴² realizaram adrenalectomias em mulheres pós-menopausadas, observando remissões significativas. Interligando esta cadeia de dependência hormonal, Luft e Olivecrona, em 1953 (LUFT, R. & OLIVECRONA, H., 1953)⁷⁴ e Pearson e colaboradores (PEARSON, O. H., & cols, 1956)⁷⁷ relataram respostas objetivas em pacientes submetidas à hipofisectomia.

As bases científicas para a definição da hormônio-dependência dos carcinomas da mama, bem como o mecanismo de atuação destes hormônios através de receptores citoplasmáticos e nucleares, surgiram com os estudos de Glascock e Hoekstra (GLASCOCK, R. F. & HOEKSTRA, W. G., 1959)⁸¹ e de Jensen e Jacobson (JENSEN, E. V. & JACOBSON, H. I., 1960)⁴⁴ que descreveram no útero, vagina e adenohipófise de animais de laboratório um componente chamado receptor estrógeno-ligador, que caracteristicamente captava e retinha o hexestrol (GLASCOCK, R. F. & col, 1959)⁸¹ ou o estradiol (JENSEN, E. V. & col, 1960)⁴⁴ administrados "in vivo".

Um ano após, em 1961, Folca, Glascock e Irvine (FOLCA, P.J. & cols, 1961)²⁷, utilizando o hexoestrol triciado, demonstraram a sua retenção nos tumores de pacientes que previamente haviam respondido à adrenalectomia, fato este não observado nas pacientes que não tinham respondido à manipulação hormonal anterior.

Assim como os conhecimentos sobre a endocrinologia humana, estas descobertas permaneceram praticamente imutáveis até 1965, quando Jensen, De Sombre e Jungblut (JENSEN, E. V. & cols, 1967)⁴⁴ e King, Cowan e Inman (KING, R. J. B. & cols, 1965)²⁷ descreveram, em tumores induzidos pelo DiMetilBenzoAntraceno-DMBA, a existência de uma substância intracelular que seria a responsável pela acepção dos estrógenos circulantes.

No ano seguinte, Mobbs (MOBBS, B. G., 1966)²² demonstrou que os tumores mamários de ratas, hormônio-dependentes, captavam mais o estradiol marcado que aqueles não hormônio-dependentes.

Ainda em 1966, Jensen e colaboradores (JENSEN, E. V. & cols, 1967)⁴⁴ desenvolveram a técnica para o estudo da interação estrógeno-receptor "in vitro", tornando possível examinar, em fragmentos de tecidos tumorais, a proteína estrógeno-receptora.

Finalmente, em 1967, foram esclarecidos os mecanismos do transporte do estradiol até o núcleo da célula, através de sua combinação, ou ligação, com a

proteína receptora citoplasmática (GORSKI, J. & cols, 1968; JENSEN, E. V. & cols, 1968)²²⁻²⁷.

Estava, então, demonstrado que a resposta ao tratamento hormonal era dependente da presença do receptor para o estradiol na fração citossólica do homogeneizado do tumor. Foram, portanto, 131 anos de intervalo entre a primeira referência de Cooper até o conhecimento do mecanismo de ação dos receptores de estrógeno. Este conhecimento tornou possível a síntese de substâncias anti-estrogênicas, como o tamoxifen, que foi descrito em 1961 por Cole, Jones e Todd (COLE, M. P. & cols, 1971)²⁸.

Uma vez definidos os aspectos relacionados com o mecanismo de atuação e os métodos de dosagem dos receptores, partiu-se para a sua utilização na prática oncológica e os primeiros resultados das correlações clínicas foram publicados por Jensen, em Chicago (JENSEN, E. V., 1970; JENSEN, E. V. & cols, 1971, 1972)²⁹⁻³².

Em 1972 Maass e colaboradores, em Hamburgo, apresentaram os resultados de seus estudos clínicos (MAASS, H. & cols, 1972)³³ e durante o ano de 1973 novos conhecimentos foram adquiridos com a publicação dos trabalhos de Jensen e colaboradores (JENSEN, E. V. & cols, 1973)³⁴; Maass e Trams (MAASS, H. & TRAMS, G., 1973)³⁵ e Engelsman, na Holanda (ENGELSMAN, E. & cols, 1973)³⁶. Em 1974 Savlov, Wittliff e colaboradores demonstraram a importância da dosagem bioquímica dos receptores como

indicador da resposta ao tratamento (SAVLOV, E. & cols, 1974)¹¹¹.

Enfim, nestes primeiros anos da década de setenta confirmou-se, através da hormônio-manipulação baseada na presença do receptor de estradiol, que as pacientes com carcinomas avançados respondiam à hormonioterapia em mais de 60% das vezes, quando o tumor era positivo para o receptor.

Em 1974, realizou-se uma reunião internacional para estabelecer as diretrizes sobre a dosagem do receptor de estrógeno. Vários laboratórios e centros de pesquisas dos EEUU e da Europa se filiaram ao grupo que estudaria os aspectos relacionados a dosagem do receptor e definiria a sua importância como guia terapêutico para as várias abordagens hormonais ablativas e aditivas.

Os resultados desta investigação foram apresentados em 1975, numa reunião organizada por William McGuire (McGUIRE, W. L., 1975)¹¹². Embora tenham sido utilizados vários métodos analíticos para a determinação dos receptores, a conclusão global foi consistente e afirmativa da importância destes receptores como guia terapêutico e como indicador prognóstico.

Estava aberta uma importante área de pesquisa clínica levando a escola de Mastologia de Campinas, em 1973, a criar o seu laboratório de Cultura de Tecidos e Receptores Hormonais (PINOTTI, J. A. & col, 1980)¹¹³, iniciando a fase da dosagem quantitativa em 1975 e a dos estudos clínicos

controlados e estudos básicos de correlação prognóstica, em
1977 (PINOTTI, J. A. & col, 1980)¹⁰¹.

2. GENERALIDADES SOBRE OS RECEPTORES DE ESTRÓGENO NO CARCINOMA DA MAMA

Os fatores que definem o prognóstico do carcinoma da mama podem depender da paciente, da doença e da intervenção médica. Aqueles relacionados com a neoplasia, como a idade, o estado menstrual, o meio ambiente e o "performance status" ainda necessitam de maiores estudos e definições, embora saibamos que a intervenção a este nível não modificará a evolução da doença.

Do ponto de vista prático, são as variáveis relacionadas com a doença e com a intervenção médica as que maiores subsídios nos dão para a avaliação do prognóstico das pacientes.

Dentre os fatores relacionados com a doença, os mais utilizados com o objetivo de mensurar o prognóstico são o tipo e grau de diferenciação histológica, a invasão

vascular sanguínea ou linfática, o tamanho do tumor e o envolvimento linfonodal.

Os resultados da análise destas variáveis têm sido utilizados como um indicador terapêutico e como uma medida da avaliação do prognóstico.

Mais recentemente outros parâmetros, como os marcadores tumorais, o índice mitótico e a ploidia celular estão sendo utilizados para a definição deste prognóstico. Entretanto, até 1965, era o estágio clínico, as características do tumor e dos gânglios axilares, o tipo histológico e o grau histológico os elementos utilizados para medir este prognóstico. Neste ano Jensen e colaboradores, como dissemos anteriormente, descreveram os receptores de estrógeno no citoplasma das células tumorais o que despertou a pronta atenção dos pesquisadores e dos clínicos pois, pela primeira vez, era possível separar as pacientes quanto a sua hormônio-dependência e, talvez, estabelecer quais aquelas que teriam uma maior sobrevida. À partir destes estudos iniciais de Jensen ficou claro que a atuação dos hormônios dependia da existência de receptores citoplasmáticos para o estradiol.

Assim, um tumor que se originasse na glândula mamária poderia, dependendo do seu grau de diferenciação, ser constituído por células que tivessem no seu citoplasma receptores para o estrógeno. Os estudos realizados mostraram que aproximadamente 70% dos carcinomas mamários são positivos para o receptor, taxa esta que varia de 40-50% nas

mulheres pré-menopausadas chegando até 70% nas pós-menopausadas (McGUIRE, W. L., 1977; THORPE, S. M., 1983) 44-121.

Esta diferença foi atribuída ou às variações hormonais no microambiente humano (NAGAY, R. & cols, 1979; SAEZ, S. & cols, 1978; THEVE, N. O. & cols, 1978) 44-107, 120 ou ao comportamento do tumor nos diferentes grupos etários (McCARTY, K. S. Jr. & cols, 1980; MEYER, J. S. & cols, 1987) 44-100.

Entretanto estava caracterizada a hormônio-dependência e a hormônio-responsividade que se observava, de uma maneira geral, em cerca de 50% das pacientes portadoras de carcinoma mamário.

Atualmente, sabemos que o carcinoma da mama pode ter uma autonomia hormonal primária ou secundária. No primeiro caso não haveria uma resposta à hormonioterapia, pois há a uma alteração genotípica no tumor. Na autonomia hormonal secundária a não resposta à hormonioterapia seria devido ao uso de hormônios em pacientes que previamente eram sensíveis a ele, situação esta que sugere uma adaptação ou uma seleção celular numa população multiclonal. Haveria um ajuste homeostático na secreção hormonal ou uma mudança no local predominante das metástases, devido a uma alteração adquirida por mutação.

Quando se analisa os dados da literatura (LeCLERQ, G. & cols, 1975; TILLEY, W.D & cols, 1978) 44-127 observa-se que a concentração do receptor de estradiol

varia de zero até níveis superiores a 1.000 fento-moles por miligrama de proteína citoplasmática. Tal variação poderia ser consequência da presença de diferentes quantidades de componentes tumorais e de células não epiteliais, como aquelas do tecido conjuntivo, os elementos do estroma e as células mononucleares ou devido a heterogeneidade da população de células neoplásicas, isto é, um tumor seria composto por proporções variáveis de células estrógeno-receptor positivas e estrógeno-receptor negativas.

A concentração do receptor poderia, então, variar num mesmo tumor o que teria uma implicação fundamental na decisão da indicação da terapêutica hormonal (LeCLERQ, G. & cols, 1979; HAWKINS, R.A. & cols, 1980)⁴⁷⁻⁵⁰.

Este conhecimento foi importante para uma melhor seleção das pacientes que deveriam receber a hormonioterapia. As evidências anteriores, resultantes de estudos clínicos, mostravam que as mulheres pré-menopausadas e portadoras de carcinomas disseminados, apresentavam uma taxa de resposta completa e parcial em torno de 30% - 50% quando tratadas com a ooforectomia.

Havia ainda a preocupação com a abordagem hormonal das mulheres pós-menopausadas, que durante algum tempo também foram tratadas com a ooforectomia numa tentativa de reduzir os níveis de estrógenos circulantes. Os resultados mostraram que somente 5 a 10% destas mulheres respondiam a este tratamento (SMITHERS, D.W., 1952; FRACHIA, A.A. & cols, 1969)^{41-43, 20}.

Embora fossem desconhecidos, até o advento da dosagem dos receptores, os mecanismos que controlavam a resposta hormonal, os pesquisadores envolvidos nestes estudos definiram que duas abordagens, com seus respectivos critérios de indicação, seriam úteis para tratar as pacientes portadoras de carcinoma avançado: os procedimentos ablativos - ooforectomia, adrenalectomia, hipofisectomia - e a terapêutica aditiva - estrógenos, andrógenos e progesterona.

Assim a hormonioterapia foi, até 1965, utilizada empiricamente e somente após a descrição dos receptores hormonais tornou-se possível estabelecer os critérios para a indicação deste procedimento terapêutico.

Era preciso definir um método para melhor selecionar aquelas pacientes que receberiam o tratamento hormonal e a viabilidade de se quantificar os receptores para estrógeno pareceu ser o caminho para esta seleção. Receberiam o tratamento endócrino as pacientes cujas células tumorais contivessem em seu citoplasma a proteína receptora do estradiol. Os receptores se constituíram, então, à partir de 1965, no marco histórico da moderna hormonioterapia do câncer da mama.

Desde a primeira descrição dos receptores até a definição da sua importância como indicador terapêutico e medida do prognóstico, muitos e relevantes acontecimentos se sucederam. As técnicas de quantificação foram exaustivamente estudadas e, atualmente, são utilizadas as do carvão

recoberto por dextran, a da centrifugação em gradiente de sacarose de baixa força iônica e a da hidroxilapatita.

As dúvidas relacionadas com a dosagem, como a quantidade do material a ser avaliado e a sua conservação em nitrogênio líquido, também foram esclarecidas. O limite mínimo da positividade, outro ponto importante, foi definido e aceita-se como 5 (cinco) fentomoles por miligrama de proteína o mínimo de estrofilina necessária para se caracterizar o tumor como positivo para o receptor.

Resolvidas estas questões estabeleceu-se a utilização da dosagem do receptor de estrógeno na prática clínica e durante vários anos ela serviu de guia para tratar as mulheres portadoras de carcinoma avançado.

Uma vez definida a utilidade desta quantificação para os casos avançados, procurou-se estudar a validade deste método para a indicação da manipulação hormonal das pacientes com tumores não avançados, a assim chamada hormonioterapia adjuvante.

Os resultados de diferentes estudos mostraram que a taxa média de resposta para os casos receptores positivos era de 60 - 70%, valor este que atingia 80 - 90% se o receptor de progesterona também fosse positivo.

Quanto a definição do prognóstico, que inicialmente parecia ter uma íntima relação com a concentração dos receptores hormonais, ainda não há concordância de resultados e o assunto tem sido alvo de publicações bastante controvertidas (WILLIAMS, M.R. & cols,

1985 e CAMPBELL, F.C. & cols, 1981)¹²²⁻²³. Na realidade, a afirmação generalizada de que os tumores sem receptores de estrógeno apresentam um pior prognóstico é algo a ser revisto e rediscutido (BLAMEY, R.W. & cols, 1980)⁶.

Apesar de todo este conhecimento acêrca dos receptores e da possibilidade do seu emprego como orientador da escolha do tipo de tratamento hormonal, os resultados terapêuticos observados estão aquém do esperado, provavelmente devido a heterogeneidade da população tumoral. Assim, a utilização exclusiva de hormônios, quer como terapia adjuvante - que tem como objetivo aumentar o intervalo livre de doença e a sobrevida total - quer como tratamento citorredutor para os casos avançados ou recidivados - portanto com o objetivo de aumentar a sobrevida - não corresponde ao melhor tratamento sistêmico do câncer mamário.

Desde a década de quarenta vem ocorrendo tentativas em se prolongar o intervalo livre de doença, inicialmente utilizando-se a irradiação profilática dos ovários após o tratamento radical loco-regional (TAYLOR, S. G., 1962)¹²⁴ e, à partir de 1953, empregando-se a quimioterapia (FISHER, B. & cols, 1975)²².

No fim da década de sessenta tornou-se generalizado e indiscutivelmente aceito o conceito de que o carcinoma mamário, por suas características biológicas e de dinâmica celular, é uma doença sistêmica. Isto concentrou a atenção dos pesquisadores nos tratamentos sistêmicos

associados ao tratamento local e regional. O primeiro estudo clínico controlado iniciou-se em 1958 sob a coordenação do "National Surgical Adjuvant Breast Project (N.S.A.B.P.)" que utilizava a monoquimioterapia (FISHER, B., 1975)²². Este estudo foi seguido de um outro, iniciado em 1961 e coordenado pelo N.S.A.B.P., utilizando a associação de duas drogas (FISHER, B., 1977)²³. Em 1972 uma terceira e importante experiência controlada, também desenvolvida pelo N.S.A.B.P., utilizando a L-fenilalaninamustarda demonstrou que as pacientes portadoras de carcinoma estágio II e com envolvimento da axila, tinham um aumento nas sobrevidas livre de doença e total.

O caminho, portanto, estava delineado. Bastava encontrar a melhor maneira de percorrê-lo e isto ocorreu em 1973 quando Bonadonna iniciou um estudo clínico controlado com a poliquimioterapia adjuvante-CMF (Ciclofosfamida, Methotrexate e Fluorouracil). Em 1976 Bonadonna e colaboradores comunicaram à comunidade científica os resultados obtidos, que mostravam o aumento do intervalo livre de doença das pacientes com carcinomas estágio II bem como da superioridade deste tratamento sobre a radioterapia e a ooforectomia adjuvantes no controle das recidivas local, regional e sistêmica (BONADONNA, G. & cols, 1976; 1977)²⁴.

As experiências com a hormonioterapia adjuvante iniciaram-se por volta de 1937 com a irradiação pélvica profilática, entretanto os resultados que compararam

as mulheres assim tratadas com aquelas que não foram submetidas a esta ooforectomia actínica não mostraram a vantagem deste procedimento (HORSLEY, J.S., 1944)²⁷. Outros estudos realizados também não confirmaram a vantagem desta terapia, que beneficiava apenas uma pequena porcentagem de mulheres pré-menopausadas (ADAIR, F.E. & cols 1946; COLE, M. P., 1970)^{1, 12}.

Os anos sessenta foram ricos em experiências controladas com a ooforectomia actínica ou cirúrgica, a combinação destes métodos com a prednisona e a associação com a quimioterapia. Em 1970, já empregando a dosagem dos receptores hormonais, Cole e colaboradores (COLE, M. P. & col, 1971)¹² descreveram e utilizaram o tamoxifen, droga de efeito anti-estrogênico que ocupava o receptor citoplasmático do estradiol, bloqueando a atuação deste hormônio no crescimento das células tumorais. Em 1974, iniciou-se o primeiro ensaio controlado com o tamoxifen isolado ou associado à quimioterapia como tratamento adjuvante (HUBAY, C.A. & cols, 1981)⁴⁰.

Os conhecimentos adquiridos até 1977 no tratamento adjuvante foram analisados pelo grupo de Oncologia Ginecológica e Mamária da F.C.M. - UNICAMP e à partir de junho de 1977 iniciou-se um estudo clínico que empregava a combinação quimio-antiestrogenoterapia como tratamento adjuvante (TEIXEIRA, L.C. & cols, 1980 e 1981)^{116, 117}.

A utilização do anti-estrógeno neste esquema terapêutico era orientado pela dosagem quantitativa do receptor para estradiol, método implantado na UNICAMP em 1973 (PINOTTI, J. A. & cols 1980)¹⁰⁴. Assim o tratamento quimiohormonal era selecionado de acordo com o receptor, que também definia o prognóstico da doença e servia como orientação terapêutica para os casos que, posteriormente, recidivavam.

Da mesma maneira a dosagem do receptor foi utilizada para estudar-se o comportamento biológico dos tumores e selecionar o tratamento dos casos mais avançados. Para estas situações procuramos definir o melhor procedimento terapêutico que pudesse dar às pacientes uma maior sobrevida e uma melhor qualidade de vida.

Finalmente, restava saber da importância destes receptores e de sua relação com algumas características como o envolvimento linfonodal e, principalmente, se eles tinham importância no comportamento biológico agressivo e na terapêutica do assim chamado carcinoma inflamatório da mama, ou carcinoma de mau prognóstico.

3. CONSIDERAÇÕES SOBRE A DOSAGEM BIOQUÍMICA DO RECEPTOR DE ESTRÓGENO

Dois princípios básicos da ação hormonal emergiram das pesquisas bioquímicas realizadas no período de 1965 - 1975. O primeiro é que as células-alvo que correspondem a um dado hormônio contém receptores hormonais que são proteínas especializadas capazes de se ligar à molécula do hormônio com grande afinidade e especificidade.

A localização dos receptores está na dependência da lipossolubilidade dos hormônios. Assim, nas células-alvo dos hormônios hidrossolúveis, que não ultrapassam facilmente a membrana citoplasmática, estes receptores estão localizados sobre a superfície da célula. Em células-alvo dos hormônios sexuais e adrenocorticais, que são esteróides lipossolúveis, os receptores primários estão localizados intracelularmente, no citosol.

O segundo princípio é que a ligação do hormônio ao seu receptor específico provoca a formação de uma molécula-mensageira intracelular que estimula ou deprime alguma característica bioquímica da atividade do tecido-alvo.

Quando um processo de transformação maligna ocorre em um tecido, as células que o constituem podem preservar os receptores ou perdê-los, total ou parcialmente. Se essa perda é total as células e, conseqüentemente, o tecido correspondente escapam do controle hormonal. Entretanto se a perda é parcial, é provável que o hormônio continue a reconhecer aquele tecido como um tecido-alvo. Isto não representa uma garantia de que a integridade do mecanismo hormonal foi mantida, pois a etapa inicial de ligação entre o hormônio e o receptor deve ser seguida por uma cadeia de etapas bioquímicas para que se complete a ação hormonal. Qualquer falha nestas fases intermediárias pode ter como conseqüência a ausência de controle endócrino (McGUIRE W.L. & cols, 1974)¹⁰¹.

Se nos tecidos normais a presença de receptores específicos para esses hormônios constitui uma evidência da regulação hormonal, parece lógico supor que também nos tecidos malignos a presença deles seja indicativa da influência de tais hormônios no controle do crescimento tumoral.

A ligação do hormônio esteróide ao seu correspondente receptor é específica e de alta afinidade. A

especificidade dos receptores permite uma captação seletiva de moléculas do hormônio a partir do líquido extracelular, no qual também estão presentes outros componentes. Portanto, hormônios pertencentes a uma mesma classe competem por uma classe específica de receptores, sem interferirem com outros sistemas. Já a alta afinidade é necessária para a captação dos hormônios, pois estes circulam em concentrações muito baixas, da ordem de 10^{-9} M a 10^{-10} M ou menos. Assim, o hormônio reconhecido representa uma entre milhões ou bilhões de moléculas.

Nos estudos "in vitro", a ligação de hormônios marcados à células íntegras ou a homogeneizados é frequentemente saturável obedecendo à lei da ação das massas.

Os sítios receptores para os hormônios esteróides estão presentes nas células-alvo em concentrações relativamente baixas e a detecção destes receptores é feita através de estudos de ligação direta com ligandos marcados com esteróides triciados.

As técnicas bioquímicas de dosagem do receptor utilizam soluções de proteínas (citosol) obtidas pela homogeneização de fragmentos do tumor.

As propriedades de ligação dos receptores e sua razão de associação podem ser avaliadas diretamente através de ensaios que utilizam concentrações crescentes de hormônio radiativo, equilibradas por soluções protéicas contendo receptores de homogeneizados apropriados ou de

frações subcelulares ricas em membranas, originados de tecidos sensíveis. Nesses ensaios analisa-se, posteriormente, a relação entre o hormônio livre e o hormônio ligado ao receptor.

Usualmente, somente uma pequena fração do hormônio adicionado se liga aos receptores, assim os valores do hormônio livre diferem pouco daqueles do hormônio acrescentado. Nesses sistemas a quantidade de receptores é determinada, sob as condições de equilíbrio, acrescentando-se o hormônio até obter-se a saturação ou a quase saturação dos receptores. A quantidade de complexos formados pode ser relacionada, matematicamente, com o hormônio livre, o total de receptores e a constante de dissociação.

A constante de dissociação corresponde a concentração do hormônio na qual 50% dos sítios receptores estão ligados aos hormônios.

Os receptores de alta afinidade, como os estrogênicos, são saturados mais rapidamente pelos hormônios adicionados, enquanto aqueles de baixa afinidade não se saturam senão quando concentrações hormonais muito mais alta são acrescentadas.

O modelo para a ação hormonal no câncer mamário, como já disse anteriormente, foi proposto na década de sessenta (JENSEN, E.V., 1962; GORSKI, J. & cols, 1968)⁴⁰⁻⁴² e os dados sucessivos da literatura mostraram que a ação dos hormônios esteróides depende da translocação do

complexo Hormônio-Receptor para o núcleo celular e de sua interação com proteínas específicas na cromatina.

Os esteróides, pela sua natureza lipofílica, passam para o interior das células através de um mecanismo de difusão passiva, inclusive naquelas que não estão sob seu controle. Nas células-alvo, para que possam atuar, os hormônios dependem da presença de proteínas receptoras específicas. Embora seja essa a maneira usual da entrada dos esteróides na célula, em alguns casos pode estar envolvida uma captação ativa destes hormônios.

Os fatores responsáveis por essa passagem aparentemente passiva através da membrana celular não são conhecidos, mas a concentração de hormônio livre na circulação parece ser importante. As proteínas receptoras são encontradas nos tecidos alvo em número de 5000 a 16000 moléculas por células, estando livres no citoplasma quando os esteróides estão ausentes (TOFT, D.O. & GORSKI, J., 1967; O'MALLEY, B.W. e col, 1976)¹²⁴⁻²⁷.

Uma vez tendo penetrado na célula o esteróide forma, com a proteína receptora, um complexo hormônio-receptor o qual sofre uma alteração química dependente da temperatura, antes ou durante a sua translocação para o núcleo (DeSOMBRE, E. R. & cols, 1975, MOHLA, S. & col, 1978)¹⁷⁻²³ tornando-se mais ativo e manifestando afinidade para vários sítios de ligação nuclear. No núcleo ele se liga à proteína específica dos cromossomos e ao DNA, alterando o

padrão de expressão gênica e induzindo a transcrição de RNA mensageiros (MEANS, A.R. & col, 1966)¹⁰⁷.

A interação dos hormônios esteróides com os seus receptores é dependente da disponibilidade do hormônio transportado pelo sangue, como moléculas livres ou ligadas a proteínas plasmáticas. A concentração do esteróide livre, considerada ativa, equivale ao hormônio disponível capaz de se difundir através da membrana.

A afinidade das proteínas do sangue pelos esteróides varia desde níveis muito altos (K_d 10^{-9} M) a muito baixos (K_d 10^{-6} M) podendo, diante de altas concentrações altas no sangue, restringir a disponibilidade do hormônio livre capaz de se ligar aos receptores, controlando assim a ação hormonal.

Com estes conhecimentos estabelecidos, múltiplos métodos de dosagem do receptor foram utilizados, entretanto a técnica do carvão recoberto pelo dextran é a mais empregada e é a que temos desenvolvido desde 1973 (APUD: PISANI, R. C. B. & PINOTTI, J. A., 1980)¹⁰⁸, na mesma época em que ela foi padronizado na Europa (EROTC, 1973)¹⁰⁹.

Esse ensaio permite quantificar os receptores incubando-se amostras do citosol em concentrações baixas e diferentes do 17-beta-estradiol triciado removendo, posteriormente, o hormônio livre pelo tratamento dessas soluções com o carvão recoberto por dextran e analisando os resultados de acordo com o método de Scatchard (SCATCHARD, G., 1949)¹¹⁰.

Quando os receptores específicos estão presentes, a constante de dissociação obtida é muito pequena ($K_d 10^{-10}$ M) e a concentração de receptores, expressa em femtomoles por miligrama de proteína no citosol, pode ser obtida por extrapolação direta, sendo considerados positivos os tumores com valores iguais ou superiores a 5 femtomoles/mg de proteína (McGUIRE, W. L. & cols, 1977; KING, R.J. B. & cols, 1979)^{24.25.}

Outros métodos, como a da centrifugação em gradiente de sacarose de baixa força iônica e a da hidroxilapatita, permitem obter informações adicionais importantes além da concentração dos receptores. Com a primeira técnica é possível identificar, através da sedimentação diferencial, se a forma do receptor é 4-S (Svedberg) ou 8-9 S e com a segunda, a presença de receptores nucleares (ZAVA, D.T. & cols, 1976; GAROLA, R.E. & McGUIRE, W. L., 1977)^{26.27.28.}

A crítica que se coloca à utilização destes métodos é a sua incapacidade em avaliar as diferentes subpopulações de células que existem no tumor, pois como dissemos anteriormente, um tumor tem diferentes clones celulares, alguns com e outros sem o receptor.

Assim, o método bioquímico pode quantificar, mas não estabelece a distribuição da proteína específica no tumor, ou seja, o percentual das células que contêm o receptor.

Por outro lado pode haver uma diluição da proteína específica para o hormônio no total das proteínas extraídas, pois há muita proteína inespecífica originada de outros tipos celulares, como as das células do estroma, as ductais normais, as hiperplásicas e as inflamatórias.

Dessa forma, como o resultado da dosagem é expresso em fentomoles/mg de proteínas totais, se houver pouca proteína específica e muita proteína inespecífica, poderemos ter um resultado falso-negativo.

Uma outra maneira de se avaliar o receptor é utilizarmos o método imunohistoquímico, que nos informa sobre o percentual das células que têm o receptor, mas não as quantifica (McCARTY, K.S. Jr. & cols, 1980)••.

Em suma, a melhor maneira de se estudar o estado do receptor de estradiol em um tumor mamário é a associarmos os métodos bioquímico e imunohistoquímico.

4. PROPOSIÇÃO

Propusemo-nos a estudar o receptor de estradiol em mulheres portadoras de carcinoma da mama, em seus diferentes estádios, objetivando:

- . avaliar a distribuição geral em nossa população;
- . avaliar a distribuição e concentração em relação à idade e ao estado menstrual;
- . avaliar a distribuição e importância de acordo com o estágio da doença e o envolvimento axilar;
- . avaliar e correlacionar o receptor com o tratamento adjuvante e o local da recidiva;
- . correlacionar o receptor com a resposta ao tratamento das recidivas e da doença avançada;
- . definir o limite da positividade para o qual pode-se considerar como objetiva a resposta ao tratamento;
- . definir a importância do receptor no carcinoma inflamatório.

5. METODOLOGIA

5.1. Casuística

Durante o período compreendido entre 1º de abril de 1977 à 30 de julho de 1987 realizamos o presente estudo que teve a inclusão de novas pacientes encerrada em 30 de julho de 1984. A população incluída no trabalho compreendeu as pacientes atendidas nos ambulatórios de Mastologia e Oncologia Clínica do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FCM - UNICAMP (CAISM) e da Clínica Prof. J.A. Pinotti (CLAP). Avaliamos 501 delas, cujos critérios de inclusão no estudo foram:

- serem portadoras de tumor mamário maligno confirmado histologicamente;

- nos casos avançados, terem confirmado o diagnóstico da(s) metástase(s) por um método de imagem ou histológico;

- que se enquadravam dentro dos critérios de estadiamento proposto pela União Internacional de Combate ao Câncer (TNM-UICC, 1974-78)¹²³ e pelo Comitê Internacional de Definição da Doença Avançada da UICC (HAYWARD, J.L. & cols, 1977)²⁷;

- terem um "performance status" categorizado como Karnofsky 70-100% (KARNOFSKY, D.A. & cols, 1948)²⁴;

- pacientes com até 70 anos de idade.

Foram excluídas aquelas de controle oncológico difícil, que poderiam ter o seguimento prejudicado pela distância geográfica; as pacientes com história de tratamento prévio para tumor maligno de qualquer localização e as portadoras de carcinomas não infiltrativos, ductais ou lobulares.

5.2. Técnica da Dosagem do Receptor

A técnica da dosagem do receptor de estrógeno foi a seguinte:

- os tecidos tumorais retirados no ato cirúrgico eram congelados em nitrogênio líquido ou trabalhados imediatamente, após a remoção de gorduras, tecidos normais e sangue;

- a homogeneização era feita em um tampão (0,01 M TRIS HCl; 0,0015 M EDTA; 1mM mercaptoetanol; pH 7.4) a 4° C com o auxílio de um Politron PTA-10-35 e o homogeneizado obtido era centrifugado a 50.000g a 4° C, durante 30 minutos;

- em seguida era feita a dosagem da proteína, inicialmente estimada por absorvância a 260 e 280 nm (LAYNE, E., 1957)⁴³ e posteriormente quantificada pelo método de Lowry, (LOWRY, O. H. & cols, 1951)⁷³;

- o valor estimado era usado para a diluição de cada citosol para a concentração de 1 a 2 mg/ml que é a concentração utilizada para a análise da saturação pelo método do DCC (Dextran Charcol Coated);

- em seguida, 200 microlitros do citosol tamponado eram incubados com quantidades crescentes de [3H]-E2 (0,014; 0,028; 0,094; 0,14; 0,28 picomoles) por 18h a 4°C e em duplicata;

- uma série adicional de tubos contendo 200 microlitros de citosol era incubada a 4°C durante 15 minutos com uma concentração de E2 não triciado 200 vezes superior à do [3H]-E2, antes da adição do estradiol triciado (Amersdan International England 90 Ci/mmol) e utilizada para a determinação de ligações não específicas.

- após 18hs a 4° C, 500 microlitros de uma suspensão de carvão (0,5% Norit-A-Sigma; 0,05 Dextran 70 em 0,01 M TRIS - HCl pH 7.4) foram acrescentados aos tubos e a

mistura agitada durante 30 minutos a 4°C, antes de ser centrifugada a 2.000 rpm por 30 minutos à mesma temperatura;

- após a centrifugação foram retirados 100 microlitros do sobrenadante e colocados em 5 ml de líquido de cintilação ("Bray's scintillation cocktail") para a contagem da radioatividade;

- os resultados foram analisados pelo método de Scatchard (SCATCHARD, G., 1949; CHAMNESS, G.C. & col, 1975)¹¹⁰⁻¹¹² considerando como receptores positivos de estrógeno as concentrações maiores que 5 fm de E2/mg de proteína.

5.3. Método de Estudo, Obtenção dos Dados e Análise Estatística

As pacientes foram agrupadas, quanto ao estado menstrual, em pré-menopausadas (272 pacientes), perimenopausadas (34 pacientes) e pós-menopausadas (195 pacientes).

As pacientes que tinham o receptor de estrógeno nas células tumorais foram divididas, de acordo com a concentração do mesmo, em quatro classes: classe 1: de 5 a 25 fmoles; classe 2: 25,1 a 68,7 fmoles; classe 3: de 68,8 a 185,8 fmoles e classe 4: acima de 185,9 fmoles.

Utilizamos o critério clínico e histológico para definir o carcinoma inflamatório. O critério clínico considera os fenômenos dermo-epidérmicos como o calor, o

rubor e a pele em casca de laranja. O critério histológico define este tipo de tumor caracterizando-o pela presença de células neoplásicas nos vasos linfáticos da pele. Quando somente era encontrada esta embolização linfática dérmica o carcinoma foi chamado de inflamatório subclínico.

Como, até 1985, a UICC não havia proposto nenhum estadiamento para o carcinoma inflamatório adotamos o seguinte critério para a avaliação da extensão da doença:

- doença local: quando comprometia a mama e estruturas subjacentes;

- doença regional: se envolvia as cadeia de drenagem ou a derme fora da área de projeção da glândula;

- doença sistêmica ou à distância: se acometia outras estruturas como ossos, vísceras e partes moles.

Foram considerados somente os carcinomas infiltrativos e definidos como positivos todos os gânglios axilares que tinham invasão micro ou macroscópica.

Receberam tratamento antiestrogênico as pacientes com tumor receptor positivo. A dose do tamoxifen foi de 20mg por dia por via oral. Este tratamento hormonal adjuvante foi mantido por 12 meses. As pacientes estadiadas como EC IIIa e EC IIIb também receberam o anti-estrógeno por 12 meses. As pacientes com doença recidivada e com doença no estágio IV recebiam o tamoxifen até que houvesse progressão da doença. As portadoras de carcinoma inflamatório (doença

local) mantinham o tamoxifen até a recidiva, os demais casos eram tratados até a progressão.

Utilizamos, como quimioterapia adjuvante, o esquema CMF (Ciclofosfamida-500mg/m², Methotrexate-40 mg/m², Fluorouracil-500 mg/m²) aplicados em injeção endovenosa a cada 21 dias. Este tratamento foi mantido por seis meses. Para as pacientes estadiadas como IIIa acrescentávamos a vincristina (1 mg) ao esquema anterior. Os casos recidivados, estágio IV e carcinomas inflamatórios eram tratados com esquemas que continham a adriamicina (40 mg/m²).

O tratamento primário foi cirúrgico para os casos estádios I e II. As pacientes estadiadas como IIIa e IIIb eram mastectomizadas primariamente, se houvesse condições locais, ou posteriormente a um tratamento radioterápico ou quimio-hormonioterápico (tratamento neoadjuvante).

As avaliações de seguimento incluíram os exames clínico, laboratorial (hematológico e bioquímico - dosagem da fosfatase alcalina e da gama glutamil-transferase) e os métodos por imagem tais como radiografias, ecografias, termografias de placa, cintilografias e, eventualmente, tomografias computadorizadas. Todas as pacientes eram examinadas antes de cada ciclo da quimioterapia e durante o seguimento estabelecemos os controles gerais trimestrais para os casos recidivados,

avanzados, inflamatórios e estádios III. As pacientes com doença no estágio I e II foram avaliados semestralmente.

Os dados relativos a doença, a doente e a intervenção médica foram transferidos para uma folha pré-codificada (anexa) a fim de obtermos, através da análise estatística, as curvas de sobrevivida. Utilizamos o método de Kaplan-Meyer (KAPLAN, G. B. & MEYER, P., 1958)²² para estimativa da função de sobrevivida e os da classe Log-Rank para o cálculo da significância estatística (LEE, E. T., 1980; PETO, R. & cols, 1977)^{24, 25}. O programa utilizado foi o DFRHCUR 4-OM 5.15, alocado da SAS Institute Inc, PO BOX 8000, Cary, N.C. 27511-8000, USA e desenvolvido por Frank E. Harrell, Jr. da Duke University Medical Center, Durham NC, 27710, USA.

=====

CAISM - UNICAMP

=====

RECEPTOR HORMONAL - LCT - RP

=====

INSTITUIÇÃO: _____ RG: _____

NOME: _____

IDADE: < > E MENS: < > E CLINICO: < > T: < > N: < > M: < >

LOCALIZAÇÃO DO TUMOR: _____ E. CLÍNICO < >

DATA TRAT.PRIM. : / / TIPO: < >

E.PATOLÓGICO: < > PT: < > AXILA: D < > P < > IMUNOL.AXILA: < >

R. ESTRÓGENO: < > DOSE: < > R.PROGESTERONA: < > DOSE: < >

TIPO HISTOLÓG: < > GRAU HISTOLÓG: < > GRAU CITOLÓGICO: < >

TRAT. COMPLEMENTAR: < >

EVOLUÇÃO:

VSD _____ DATA ____/____/____

VCD _____ DATA ____/____/____

MNCA _____ DATA ____/____/____

MCA _____ DATA ____/____/____

M. OPOSTA _____ DATA ____/____/____

REC.LOCAL _____ DATA ____/____/____

REC.REGION _____ DATA ____/____/____

REC.DISTAN _____ DATA ____/____/____

L.METÁSTASE: < > R. ESTROG: < > DOSE: _____ R.PROGEST: < > DOSE _____

TRATAMENTO DA RECIDIVA: TIPO < > DATA ____/____/____

RESP.COMPLETA: ____/____/____

RESP.COMPLETA: ____/____/____

D. ESTACIONÁRIA: ____/____/____

PROGRESSÃO: ____/____/____

5.4. Relação das pacientes estudadas

Nota explicativa: Os prontuários das pacientes encontram-se arquivados nas Instituições abaixo:

CLAP: Clínica Aristodemo Pinotti
Rua Presciliana Soares, 87
13.023 - Campinas, SP
Fone: (0192) 51-11-97

AM: Ambulatório de Mama do CAISM-UNICAMP
Cidade Universitária "Zeferino Vaz"
Fone:(0192) 39.75.54

HC: Hospital das Clínicas - UNICAMP
Cidade Universitária "Zeferino Vaz"
Fone:(0192) 39.74.14

RECEPTOR DE ESTROGENO POSITIVO

#	NOME	R.G.	E.MENS	ESTADIO	TRAT.PRIMARIO	#	NOME	R.G.	E.MENS	ESTADIO	TRAT.PRIMARIO
1	H.C.	CLAP-10882	POS	I	4/81	2	D.R.T.	CLAP-6725	PRE	I	8/77
3	H.L.I.	CLAP-10157	PRE	I	8/80	4	A.A.	CLAP-7570	POS	I	11/77
5	C.B.	CLAP-7914	PRE	I	7/78	6	S.M.	CLAP-2803	PRE	I	3/78
7	E.B.	CLAP-3594	PERI	I	9/79	8	M.F.O.	CLAP-11329	PRE	I	10/81
9	H.O.C.	CLAP-11300	PRE	I	9/81	10	H.F.N.	CLAP-10953	POS	I	6/81
11	C.M.M.	CLAP-10645	POS	I	1/81	12	E.P.C.	CLAP-8639	PRE	I	8/79
13	L.C.S.	CLAP-6975	PRE	I	8/77	14	V.T.C.	AM-590	PRE	I	11/77
15	S.B.	AM-2220	PRE	I	1/80	16	A.R.C.	AM-4732	POS	I	9/83
17	R.T.S.	AM-5288	POS	I	4/84	18	N.A.B.	CLAP-14099	PRE	I	1/84
19	M.C.M.	CLAP-14900	PRE	I	7/84	20	W.Z.S.	CLAP-13749	PERI	I	9/83
21	V.P.A.	CLAP-13139	POS	I	3/83	22	M.D.P.F.	CLAP-13400	PRE	I	4/83
23	E.V.B.	CLAP-13745	POS	I	9/83	24	R.S.A.	CLAP-11865	POS	I	3/82
25	H.A.D.	CLAP-12020	POS	I	7/82	26	M.D.	CLAP-5445	PRE	I	1/82
27	J.A.A.	CLAP-11875	PRE	I	4/82	28	H.R.T.	CLAP-12789	POS	I	12/82
29	E.A.R.	CLAP-11622	POS	I	2/82	30	R.B.F.	CLAP-10670	PRE	II	1/81
31	N.C.	CLAP-10795	POS	II	3/81	32	L.G.	CLAP-11870	PRE	II	4/82
33	C.R.	CLAP-10204	PRE	II	8/82	34	A.T.	CLAP-12623	PERI	II	10/82
35	A.B.	CLAP-12310	PRE	II	8/82	36	R.F.	CLAP-12854	PRE	II	1/83
37	M.S.S.	CLAP-5958	POS	II	9/83	38	M.C.S.	CLAP-13711	POS	II	9/83
39	M.K.B.	CLAP-13763	PRE	II	9/83	40	A.T.	CLAP-13228	PRE	II	4/83
41	W.P.	CLAP-15326	POS	II	10/84	42	W.A.	CLAP-4780	PRE	II	5/84
43	N.H.	CLAP-15092	PRE	II	9/84	44	M.A.Z.	CLAP-15324	PRE	II	10/84
45	L.A.	CLAP-14914	POS	II	7/84	46	J.B.	CLAP-14524	POS	II	4/84
47	A.N.	CLAP-15256	POS	II	10/84	48	M.A.P.	CLAP-12007	PRE	II	5/82
49	O.M.	CLAP-11640	PERI	II	1/82	50	S.B.	CLAP-12182	POS	II	7/82
51	T.C.	CLAP-12416	PRE	II	9/82	52	S.A.	CLAP-10038	PRE	II	7/80
53	M.S.B.	CLAP-10793	PRE	II	3/8	54	S.L.	CLAP-10690	PRE	II	2/81
55	G.Y.	CLAP-10506	PRE	II	11/80	56	C.D.	CLAP-10183	PRE	II	8/80
57	A.C.D.A.	CLAP-9927	PRE	II	5/80	58	A.E.D.	CLAP-9669	PERI	II	3/80
59	A.B.F.	CLAP-9650	POS	II	2/80	60	S.C.	CLAP-10590	POS	II	1/81
61	M.R.A.	CLAP-11438	PRE	II	11/81	62	H.M.C.	CLAP-11988	POS	II	5/81
63	C.C.	CLAP-10507	POS	II	10/81	64	C.M.	CLAP-11150	POS	II	8/81
65	G.A.	CLAP-11000	PRE	II	2/83	66	G.P.M.	CLAP-9598	POS	II	1/80
67	D.G.T.	CLAP-7370	PRE	II	10/77	68	Y.S.	CLAP-7547	PRE	II	12/77
69	A.F.	CLAP-8310	PRE	II	9/78	70	G.A.	CLAP-5880	POS	II	1/78
71	B.G.	CLAP-9233	POS	II	9/79	72	M.G.C.	CLAP-10309	PRE	II	8/79
73	U.G.	CLAP-10225	POS	II	9/80	74	A.N.P.	CLAP-12073	POS	II	6/82
75	H.T.	CLAP-12163	POS	II	7/82	76	M.C.F.	CLAP-11609	POS	II	1/82
77	T.S.	CLAP-12410	PRE	II	9/82	78	G.Z.	CLAP-11277	POS	II	9/81
79	D.S.R.	CLAP-10691	POS	II	2/81	80	C.R.L.	CLAP-9025	PRE	II	6/79
81	M.F.	AM-5516	POS	II	8/84	82	A.J.	AM-5419	POS	II	6/84
83	A.S.P.	HC-119600	POS	II	6/84	84	A.H.	AM-4313	POS	II	11/82
85	L.A.F.	AM-3115	POS	II	4/81	86	A.S.L.	AM-3109	PRE	II	3/81
87	J.D.T.A.	AM-579	PERI	II	1/80	88	A.M.S.	AM-736	POS	II	9/78
89	I.G.A.	HC-121030	PRE	II	1/80	90	M.H.S.	AM-2271	POS	II	2/80
91	M.V.B.	AM-2419	POS	II	3/81	92	M.G.S.	AM-5096	POS	II	3/81
93	L.B.	AM-5159	POS	II	1/84	94	A.C.	AM-4766	POS	II	7/83
95	R.C.F.	AM-5239	PRE	II	2/84	96	A.H.G.	AM-5394	POS	II	5/84
97	I.S.P.	CLAP-13937	POS	II	11/83	98	O.S.G.	CLAP-14925	PERI	II	7/84
99	N.F.F.	CLAP-14741	POS	II	6/84	100	M.R.L.H.	CLAP-14742	PRE	II	6/84
101	A.B.	CLAP-15346	POS	II	11/84	102	V.Z.	CLAP-12920	PRE	II	2/83
103	I.O.	CLAP-14022	PRE	II	12/83	104	A.S.R.	CLAP-13515	POS	II	7/83
105	O.R.S.	CLAP-12050	PRE	II	5/82	106	M.E.N.	CLAP-12639	POS	II	8/82
107	M.A.V.B.	CLAP-12354	POS	II	8/82	108	J.M.L.	CLAP-11738	POS	II	2/82

RECEPTOR DE ESTROGENO POSITIVO

#	NOME	R.G.	E.MENS	ESTADIO	TRAT.PRIMARIO	#	NOME	R.G.	E.MENS	ESTADIO	TRAT.PRIMARIO
109	G.C.B.	CLAP-11592	POS	II	1/82	110	E.T.R.	CLAP-12741	POS	II	12/82
111	A.R.	CLAP-12284	PRE	II	7/82	112	H.S.C.	CLAP-11219	PRE	II	8/81
113	T.H.	CLAP-10742	POS	II	2/81	114	M.C.S.	CLAP-11395	PRE	II	11/81
115	A.L.B.	CLAP-8630	POS	II	2/78	116	D.C.F.C.	CLAP-13577	PRE	II	11/82
117	A.I.S.	AM-4372	POS	II	9/82	118	I.H.	AM-4372	POS	II	9/82
119	E.A.V.	AM-4502	PRE	II	3/83	120	I.E.J.	AM-4582	PRE	II	4/83
121	A.M.	AM-4853	PRE	II	9/83	122	D.G.P.	AM-4911	PRE	II	9/83
123	A.P.S.	AM-4564	PERI	II	3/84	124	J.F.A.	AM-5308	POS	II	4/84
125	E.S.	AM-5482	PRE	II	2/84	126	R.P.F.	AM-5446	POS	II	6/84
127	D.H.P.	AM-5519	PRE	II	6/84	128	N.M.P.	HC-112301	PRE	II	6/84
129	R.S.V.	CLAP-13649	POS	IIIa	6/83	130	A.C.	CLAP-13496	POS	IIIa	7/83
131	L.T.C.	CLAP-14282	POS	IIIa	2/84	132	J.R.	CLAP-14477	POS	IIIa	4/84
133	L.C.	CLAP-11978	POS	IIIa	5/82	134	N.B.	CLAP-12274	POS	IIIa	7/82
135	S.M.	CLAP-12148	PRE	IIIa	6/82	136	M.A.D.D.	CLAP-6870	PRE	IIIa	4/77
137	M.D.C.	CLAP-6787	POS	IIIa	3/77	138	L.F.C.	CLAP-8329	PRE	IIIa	9/78
139	J.C.	CLAP-7930	POS	IIIa	5/78	140	M.C.C.V.	CLAP-9223	PRE	IIIa	8/79
141	S.R.	CLAP-9657	PRE	IIIa	3/80	142	O.P.	CLAP-10299	POS	IIIa	9/80
143	M.R.J.	CLAP-10132	PRE	IIIa	7/80	144	M.F.B.	CLAP-9793	PRE	IIIa	4/80
145	M.I.N.H.R.	CLAP-9642	POS	IIIa	1/80	146	I.F.O.	CLAP-10102	PRE	IIIa	7/80
147	E.P.	CLAP-10168	POS	IIIa	8/80	148	S.M.	CLAP-10606	POS	IIIa	1/81
149	O.S.G.	CLAP-10041	PRE	IIIa	2/81	150	M.G.C.	CLAP-10609	PRE	IIIa	1.81
151	L.A.	CLAP-10608	PRE	IIIa	1/81	152	G.A.	CLAP-10634	PRE	IIIa	1/81
153	V.M.	CLAP-12175	PRE	IIIa	7/82	154	A.T.P.	CLAP-12175	PRE	IIIa	7/82
155	D.V.	AM-4659	POS	IIIa	6/83	156	M.J.	AM-5801	POS	IIIa	12/83
157	M.B.	HC-170366	PERI	IIIa	6/84	158	R.L.B.	HC-106889	PRE	IIIa	6/84
159	N.A.I.	AM-3035	PERI	IIIa	7/81	160	P.S.	AM-2954	POS	IIIa	1/81
161	A.S.H.	AM-2135	PRE	IIIa	12/79	162	M.F.A.	AM-459	PRE	IIIa	4/77
163	N.P.M.	CLAP-13840	PRE	IIIa	3/81	164	I.P.S.	CLAP-15146	PERI	IIIa	4/82
165	A.C.B.	AM-3916	PERI	IIIa	5/82	166	J.S.F.	AM-4270	PRE	IIIa	11/82
167	C.R.F.	AM-4230	PERI	IIIa	10/82	168	G.M.B.	AM-4252	POS	IIIa	10/82
169	E.R.B.	AM-4624	PRE	IIIa	2/83	170	L.C.L.	AM-4488	PRE	IIIa	3/83
171	M.S.S.	AM-4618	PRE	IIIa	6/83	172	D.A.	AM-4812	PERI	IIIa	6/84
173	S.R.A.	AM-5051	POS	IIIa	11/83	174	H.M.B	AM-5093	POS	IIIa	1/84
175	D.H.M.	AM-4034	PRE	IIIa	1/84	176	R.A.R.	AM-5568	PRE	IIIa	6/84
177	M.K.	CLAP-15037	PRE	IIIb	6/84	178	L.O.	CLAP-10761	PRE	IIIb	3/81
179	M.F.F.	CLAP-10182	POS	IIIb	8/80	180	A.G.	CLAP-12180	POS	IIIb	7/82
181	L.C.	CLAP-12616	POS	IIIb	10/82	182	W.G.	AM-4196	PRE	IIIb	10/78
183	T.A.	AM-4408	POS	IIIb	1/83	184	N.L.B.	AM-4509	PRE	IIIb	10/82
185	M.L.A.L.	AM-5450	POS	IIIb	6/84	186	B.A.G.	AM-4513	POS	IIIb	3/83
187	J.C.S.	AM-4137	PRE	IIIb	9/82	188	T.A.	AM-4408	POS	IIIb	1/83
189	D.R.P.	AM-3417	POS	IIIb	2/81	190	T.B.B.	CLAP-12754	PRE	IV	12/82
191	C.D.V.	CLAP-10798	PRE	IV	4/80	192	M.V.T.	CLAP-10798	PRE	IV	12/80
193	E.P.F.	CLAP-8616	PRE	IV	3/78	194	R.J.F.T.	AM-5442	POS	IV	6/84
195	O.A.C.	HC-117312	POS	IV	2/84	196	N.G.	AM-5481	POS	IV	6/84
197	A.B.A.	AM-4651	POS	IV	6/83	198	F.B.G.	AM-3430	PRE	IV	9/81
199	A.O.L.	AM-3505	PRE	INFL	9/81	200	M.M.T.	AM-3841	POS	INFL	10/81
201	M.J.G.	AM-4864	PRE	INFL	10/81	202	N.G.F.	CLAP-13869	PRE	INFL	10/83
203	A.M.G.	CLAP-6848	PRE	INFL	4/77	204	M.A.F.M.	CLAP-6847	PRE	INFL	4/77
205	M.E.L.	CLAP-8662	PRE	INFL	10/78	206	C.P.A.	CLAP-9728	PRE	INFL	3/80
207	C.C.D.V.	CLAP-9813	POS	INFL	4/80	208	N.A.N.	CLAP-10160	PRE	INFL	8/80
209	L.L.A	CLAP-11418	POS	INFL	11/81	210	B.C.W.	CLAP-12710	POS	INFL	11/82
211	E.A.A	CLAP-12485	POS	INFL	9/82	212	M.A.M.L.	CLAP-12508	POS	INFL	9/82
213	L.B.	AM-5112	POS	INFL	12/83	214	M.A.S.S.	AM-5403	PRE	INFL	12/83
215	M.H.P.	AM-5054	PRE	INFL	12/83	216	D.B.M.	AM-5053	PRE	INFL	12/83

RECEPTOR DE ESTROGENO NEGATIVO

#	NOME	R.G.	E.MENS	ESTADIO	TRAT.PRIMARIO	#	NOME	R.G.	E.MENS	ESTADIO	TRAT.PRIMARIO
1	A.C.	CLAP-7163	POS	I	777	2	M.C.S.	CLAP-7534	POS	I	1177
3	N.P.	CLAP-7534	POS	I	177	4	V.J.P.	CLAP-7006	PRE	I	577
5	W.F.D.	CLAP-7557	PRE	I	1177	6	M.M.M.	CLAP-5165	PRE	I	478
7	K.C.C.	CLAP-8976	POS	I	579	8	T.F.	CLAP-9253	PRE	I	979
9	V.L.B.C.	CLAP-9125	PRE	I	879	10	G.S.	CLAP-9759	PRE	I	879
11	M.S.V.	CLAP-10254	PRE	I	980	12	M.L.O.	CLAP-9891	POS	I	580
13	T.J.S.	CLAP-10071	PRE	I	780	14	L.S.	CLAP-15012	POS	I	684
15	R.G.	CLAP-14918	PRE	I	684	16	M.P.	AM-1801	POS	I	779
17	M.E.F.G.	AM-2752	PRE	I	881	18	E.P.O.	AM-3456	PRE	I	981
19	M.N.J.	AM-4461	POS	I	883	20	T.C.S.N.	AM-4811	PRE	I	983
21	Z.T.G.	AM-4808	PERI	I	883	22	M.R.G.	AM-4722	POS	I	883
23	F.L.L.	HC-092448	POS	I	384	24	M.L.A.S.	AM-5326	PRE	I	484
25	D.I.	AM-5415	PRE	I	684	26	J.G.P.	CLAP-15364	POS	I	684
27	L.A.	CLAP-14497	PRE	I	484	28	A.P.C.	CLAP-13633	PRE	I	783
29	A.P.O.	CLAP-13563	POS	I	783	30	D.P.E.	CLAP-13354	PRE	I	583
31	J.F.H.	CLAP-13783	PRE	I	983	32	L.A.H.	CLAP-6025	PRE	I	1283
33	M.C.N.	CLAP-13532	POS	I	783	34	M.H.R.S.	CLAP-13308	PRE	I	583
35	M.C.	CLAP-13905	PRE	I	1083	36	N.H.B.	CLAP-13329	POS	I	583
37	N.F.H.	CLAP-13629	POS	I	883	38	R.A.	CLAP-11832	POS	I	1083
39	T.G.H.	CLAP-13036	PRE	I	283	40	T.C.H.	CLAP-13665	PRE	I	883
41	R.E.C.	CLAP-11692	PRE	I	282	42	M.S.P.	CLAP-12620	POS	I	1182
43	D.V.B.	CLAP-11673	PERI	I	282	44	A.D.P.	CLAP-11703	POS	I	281
45	C.H.S.	CLAP-10893	POS	I	481	46	G.B.C.	CLAP-10756	PRE	I	281
47	T.A.R.	CLAP-11325	PRE	I	1181	48	M.R.C.	CLAP-9465	PRE	I	1179
49	G.H.F.	CLAP-6886	POS	II	877	50	E.C.H.	CLAP-7412	POS	II	1077
51	C.V.	CLAP-7550	PRE	II	1177	52	L.P.	CLAP-7457	PRE	II	1077
53	L.D.	CLAP-7552	PRE	II	1177	54	M.L.B.	CLAP-6843	PRE	II	777
55	M.D.G.	CLAP-6969	POS	II	877	56	M.G.F.	CLAP-7804	PRE	II	278
57	M.O.C.	CLAP-7954	PRE	II	478	58	M.A.P.	CLAP-8725	PRE	II	279
59	O.S.	CLAP-8684	POS	II	179	60	T.C.H.	CLAP-8960	PRE	II	579
61	A.S.C.	CLAP-9622	PRE	II	280	62	M.A.B.	CLAP-9873	PRE	II	680
63	M.J.F.	CLAP-10247	PRE	II	980	64	C.S.K.	CLAP-9674	PRE	II	1077
65	A.B.	CLAP-11360	PRE	II	1081	66	C.M.C.S.	CLAP-10737	PRE	II	281
67	N.F.S.	CLAP-11364	PERI	II	1081	68	O.O.	CLAP-10790	POS	II	381
69	Z.G.	CLAP-11214	PRE	II	881	70	H.P.A.	CLAP-11897	PRE	II	482
71	M.G.L.	CLAP-12438	PRE	II	982	72	O.G.H.	CLAP-11588	PRE	II	182
73	Z.C.B.	CLAP-12260	POS	II	882	74	A.C.	CLAP-13644	POS	II	883
75	C.S.R.	CLAP-13709	PRE	II	883	76	C.F.R.	CLAP-14020	PRE	II	1283
77	E.P.	CLAP-12895	POS	II	183	78	E.C.	CLAP-13608	PRE	II	783
79	I.T.L.	CLAP-13857	POS	II	1083	80	L.H.O.	CLAP-12955	PRE	II	283
81	L.O.Z.	CLAP-13918	PRE	II	1083	82	N.D.	CLAP-13580	POS	II	783
83	A.L.H.	CLAP-14723	POS	II	684	84	A.S.J.	CLAP-14906	POS	II	884
85	C.R.	CLAP-15526	PRE	II	1084	86	C.T.B.	CLAP-15298	POS	II	1084
87	D.L.	CLAP-14232	PRE	II	284	88	H.G.H.	CLAP-14494	PRE	II	484
89	J.H.	CLAP-14127	PRE	II	184	90	J.A.	CLAP-14518	POS	II	484
91	L.C.	CLAP-15054	PERI	II	884	92	M.N.H.	CLAP-14548	PRE	II	484
93	M.W.T.	CLAP-15058	POS	II	884	94	O.B.	CLAP-14933	POS	II	784
95	S.F.	CLAP-14779	POS	II	684	96	O.M.	CLAP-14951	PRE	II	784
97	J.P.S.	CLAP-6914	POS	II	777	98	B.B.	CLAP-15610	POS	II	184
99	D.F.L.	CLAP-15556	PRE	II	184	100	M.A.T.L.	CLAP-13754	PRE	II	683
101	D.S.H.	AM-3201	PERI	II	783	102	N.A.S.	AM-4784	PRE	II	783
103	E.S.H.	AM-5119	POS	II	184	104	E.S.A.	AM-5243	POS	II	384
105	N.S.	AM-5358	PRE	II	484	106	L.V.B.	AM-5360	PRE	II	484
107	M.C.R.	AM-5331	PRE	II	384	108	M.A.G.	AM-5461	PRE	II	684

RECEPTOR DE ESTROGENO NEGATIVO

#	NOME	R.G.	E.MENS	ESTADIO	TRAT.PRIMARIO	#	NOME	R.G.	E.MENS	ESTADIO	TRAT.PRIMARIO
109	A.B.	AM-5628	POS	II	784	110	R.C.A.	AM-5660	PRE	II	784
111	F.M.J.S.	AM-0700	PRE	II	1077	112	H.A.V.	AM-0707	PRE	II	1077
113	M.L.V.	AM-3240	PRE	II	681	114	A.C.V.	AM-3396	PERI	II	881
115	Z.M.J.	AM-3397	POS	II	781	116	A.S.P.	AM-4236	POS	II	781
117	D.S.O.	AM-4359	PRE	II	1082	118	M.J.S.	AM-0911	POS	II	178
119	V.M.F.	AM-1735	PRE	II	679	120	M.Z.L.	AM-3454	PERI	II	981
121	C.H.S.	AM-4065	POS	II	782	122	A.F.P.	AM-4275	PRE	II	1182
123	I.O.M.	AM-3869	POS	II	1282	124	M.D.L.C.	AM-4266	PERI	II	1182
125	M.J.G.C.	AM-4885	PRE	II	383	126	S.F.A.	AM-4638	POS	II	583
127	A.A.B.	AM-4649	PRE	II	583	128	M.R.S.	AM-5077	POS	II	1283
129	E.P.B.	AM-5012	POS	II	1183	130	D.C.D.B.	AM-5182	PRE	II	284
131	A.R.J.S.	AM-5476	PERI	II	484	132	V.F.C.	AM-5406	PRE	II	584
133	T.P.F.	AM-5509	PRE	II	684	134	L.R.T.	AM-5589	PRE	II	984
135	A.P.S.	AM-5128	PERI	II	184	136	A.M.G.	AM-5525	POS	II	1084
137	D.B.A.P.	CLAP-15413	PRE	II	1184	138	A.N.F.	CLAP-13261	POS	II	483
139	D.G.C.	CLAP-13484	POS	II	683	140	M.H.P.	CLAP-12919	PRE	II	283
141	O.M.P.C.	CLAP-12433	POS	II	982	142	M.N.M.F.	CLAP-12312	PRE	II	882
143	L.B.M.	CLAP-11701	PRE	II	282	144	G.F.L.	CLAP-12311	PRE	II	882
145	D.P.M.	CLAP-11705	PRE	II	282	146	A.Z.S.	CLAP-11087	POS	II	781
147	A.L.	CLAP-11186	POS	II	881	148	E.B.P.	CLAP-11519	PRE	II	1281
149	I.S.	CLAP-11421	POS	II	1181	150	J.P.C.	CLAP-11282	PRE	II	981
151	J.D.H.	CLAP-11292	PRE	II	981	152	M.M.C.	CLAP-11204	POS	II	881
153	I.R.P.	CLAP-10080	POS	II	780	154	I.P.S.	CLAP-9522	PRE	II	180
155	A.L.P.	CLAP-9452	PRE	II	1279	156	A.M.P.	CLAP-8238	PRE	II	879
157	E.J.G.	CLAP-7843	POS	II	378	158	F.P.	CLAP-9030	POS	II	679
159	N.E.W.	CLAP-9008	POS	II	679	160	A.G.C.	CLAP-8520	POS	II	1178
161	D.V.B.	CLAP-7760	PRE	II	179	162	O.B.E.	CLAP-8569	POS	II	1278
163	V.F.S.	CLAP-8482	POS	II	1178	164	L.P.	CLAP-6908	POS	II	1177
165	M.T.B.A.	CLAP-14225	PRE	II	284	166	M.K.F.	CLAP-14762	PRE	II	684
167	S.B.C.	CLAP-15521	POS	II	784	168	M.C.B.	HC-108917	POS	II	784
169	A.G.G.	HC-113926	POS	II	784	170	Z.C.N.	AM-5627	PRE	II	484
171	M.C.S.A.	HC-110918	PRE	II	784	172	M.H.D.S.T.	AM-5527	PRE	II	784
173	A.F.R.R.	AM-5520	PRE	II	784	174	M.J.S.H.	AM-5515	PRE	II	684
175	N.S.D.H.F.	AM-5563	POS	II	484	176	F.B.M.	AM-5457	POS	II	684
177	L.B.F.C.	AM-5205	PRE	II	284	178	A.S.G.	CLAP-8760	PRE	IIIa	379
179	T.S.B.	CLAP-8532	PRE	IIIa	1279	180	A.M.	CLAP-10472	POS	IIIa	1180
181	N.M.P.	CLAP-9679	PRE	IIIa	380	182	A.K.	CLAP-11318	PRE	IIIa	981
183	L.C.	CLAP-10281	PERI	IIIa	481	184	Q.L.E.	CLAP-11385	POS	IIIa	1081
185	E.K.	CLAP-11751	PRE	IIIa	382	186	I.K.G.	CLAP-11602	PRE	IIIa	182
187	M.B.S.	CLAP-12731	PRE	IIIa	1282	188	M.R.V.	CLAP-12530	POS	IIIa	1082
189	D.R.S.	CLAP-11247	PRE	IIIa	1183	190	M.H.M.	CLAP-13694	PRE	IIIa	1183
191	O.T.	CLAP-13211	PRE	IIIa	484	192	O.M.	CLAP-13300	PRE	IIIa	783
193	A.O.	CLAP-14174	PRE	IIIa	184	194	M.C.V.	CLAP-15057	POS	IIIa	684
195	O.C.A.	CLAP-15397	PRE	IIIa	784	196	B.O.B.	CLAP-15938	PRE	IIIa	183
197	I.G.C.	AM-4449	PRE	IIIa	283	198	A.S.H.	AM-4304	PRE	IIIa	1282
199	W.A.S.	AM-4545	PRE	IIIa	483	200	M.J.L.	AM-4640	PRE	IIIa	583
201	M.H.R.P.	AM-4734	PERI	IIIa	783	202	R.H.V.	AM-4723	POS	IIIa	783
203	M.A.P.	AM-2486	PRE	IIIa	983	204	A.P.B.	AM-4772	PERI	IIIa	883
205	T.A.S.	AM-4875	POS	IIIa	983	206	M.V.S.	CLAP-5256	PRE	IIIa	384
207	C.M.T.	CLAP-5369	POS	IIIa	484	208	I.N.F.	CLAP-5622	PRE	IIIa	784
209	L.H.R.D.S.	HC-113525	PRE	IIIa	784	210	L.L.A.	AM-0615	PRE	IIIa	777
211	C.C.M.	AM-0721	POS	IIIa	1077	212	I.B.A.	AM-0823	PRE	IIIa	1177
213	T.H.	AM-3573	POS	IIIa	1181	214	O.D.C.	AM-3735	PRE	IIIa	282
215	E.B.R.	AM-3730	PRE	IIIa	182	216	H.E.L.	AM-0521	PRE	IIIa	882

RECEPTOR DE ESTROGENO NEGATIVO

#	NOME	R.G.	E.MENS	ESTADIO	TRAT.PRIMARIO	#	NOME	R.G.	E.MENS	ESTADIO	TRAT.PRIMARIO
217	G.M.J.V.	AM-4303	POS	IIIa	1182	218	N.F.R.	AM-4272	PRE	IIIa	1182
219	M.M.C.S.	AM-3131	PRE	IIIa	581	220	F.Z.C.	AM-4578	POS	IIIa	483
221	A.D.M.D.M.	AM-4660	POS	IIIa	683	222	R.C.G.	AM-5460	POS	IIIa	684
223	M.E.B.	CLAP-14056	POS	IIIa	1181	224	A.R.T.	CLAP-11967	POS	IIIa	582
225	M.A.C.	CLAP-12262	POS	IIIa	782	226	V.L.M.	CLAP-8608	POS	IIIa	1278
227	M.D.C.	CLAP-4936	POS	IIIa	784	228	A.L.C.	AM-5290	PRE	IIIa	784
229	M.A.W.	AM-5282	PRE	IIIa	384	230	V.E.C.	AM-4977	PRE	IIIa	1083
231	M.A.T.	AM-4900	PRE	IIIa	983	232	A.C.M.	CLAP-11570	PRE	IIIb	981
233	L.F.S.	CLAP-11328	PERI	IIIb	981	234	A.M.A.	CLAP-13743	POS	IIIb	983
235	C.C.R.	CLAP-14985	POS	IIIb	784	236	E.S.G.	AM-5047	POS	IIIb	1183
237	T.Z.	AM-5131	POS	IIIb	184	238	M.P.	AM-5365	PRE	IIIb	784
239	M.A.N.	AM-4279	PERI	IIIb	1182	240	M.R.R.	HC-111202	POS	IIIb	1084
241	M.F.C.	CLAP-13160	POS	IIIb	383	242	M.A.Z.	CLAP-9539	POS	IIIb	180
243	R.Z.	CLAP-15078	PERI	IV	784	244	L.C.T.	AM-4756	PRE	IV	883
245	B.S.F.	AM-5241	PRE	IV	284	246	M.L.	AM-0669	POS	IV	877
247	L.F.T.	AM-3812	PRE	IV	382	248	R.B.S.	AM-0667	POS	IV	977
249	M.C.M.	HC-103325	POS	IV	977	250	H.C.S.	CLAP-15132	PRE	IV	982
251	F.B.L.	HC-112652	POS	IV	784	252	M.E.D.R.	HC-105692	PRE	IV	783
253	L.C.F.	AM-4713	POS	IV	783	254	V.F.	AM-4108	POS	IV	882
255	N.A.B.L.	AM-4024	POS	IV	782	256	O.N.M.M.	AM-2327	PRE	INFL	381
257	H.B.R.	AM-3239	POS	INFL	581	258	M.J.R.D.	AM-3439	PRE	INFL	881
259	M.P.M.M.	AM-3226	PERI	INFL	581	260	I.R.R.	AM-3938	PRE	INFL	582
261	A.F.C.	AM-4121	PRE	INFL	882	262	T.S.C.	AM-4091	PRE	INFL	782
263	A.V.B.	AM-4368	PRE	INFL	1282	264	A.C.	AM-4866	PRE	INFL	983
265	M.C.S.	AM-4752	PRE	INFL	583	266	L.O.D.	AM-0109	PRE	INFL	1183
267	M.A.N.M.	AM-5213	POS	INFL	384	268	E.L.S.	AM-5415	PRE	INFL	484
269	D.P.	AM-5366	PRE	INFL	484	270	S.S.	AM-5385	PRE	INFL	584
271	R.E.G.	AM-5506	POS	INFL	784	272	C.T.	AM-5372	PRE	INFL	684
273	M.F.P.	AM-5612	PRE	INFL	784	274	M.H.G.	AM-5603	PRE	INFL	784
275	I.M.G.	AM-5711	PRE	INFL	784	276	A.A.N.	CLAP-8395	PRE	INFL	1078
277	M.M.C.S.	CLAP-7794	PRE	INFL	378	278	N.G.H.	CLAP-8129	PRE	INFL	678
279	S.T.A.	CLAP-8173	PRE	INFL	678	280	L.A.A.B.	CLAP-9707	PRE	INFL	380
281	S.D.M.O.	CLAP-9616	POS	INFL	380	282	A.P.L.	CLAP-10914	POS	INFL	581
283	I.M.B.	CLAP-10975	POS	INFL	681						

6. RESULTADOS

No período do estudo foram avaliadas 501 pacientes portadoras de carcinoma invasivo com uma frequência maior dos tumores receptores negativos (56%), conforme tabela 1.

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS RECEPTORES DE ESTRÓGENO NO CARCINOMA DA MAMA

RECEPTOR	No.	%
POSITIVO	218	43,51
NEGATIVO	283	56,49
TOTAL	501	100

A análise da distribuição do receptor de acordo com o estado menstrual mostrou que ele é mais frequente nas pacientes pós-menopausadas (49 vs 38%). A presença ou ausência do receptor é semelhante nas pacientes pós-menopausadas (49 vs 50%), entretanto esta diferença é significativa nas pacientes pré-menopausadas (38 vs 61%) 5 Tabela 2.

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DO RECEPTOR DE ESTRÓGENO DE ACORDO COM O ESTADO MENSTRUAL

RECEPTOR	E. MENSTRUAL (%)	
	PRÉ	PÓS
POSITIVO	104 (38,23)*	114 (49,78)
NEGATIVO	168 (61,76)*	115 (50,21)

* $p < 0,01$

Houve um progressivo aumento da presença de tumores com receptor à partir da pré-menopausa, cujas pacientes tinham uma idade média de 43,5 anos, passando pela peri-menopausa, até as menopausadas, que tinham 64,2 anos de idade média (tabela 3).

TABELA 3 - EVOLUÇÃO DA PRESENÇA DO RECEPTOR DE ACORDO COM O ESTADO MENSTRUAL E A IDADE

RECEPTOR	ESTADO MENSTRUAL - No. (%)		
	PRÉ	PERI	PÓS
POSITIVO	104 (38,23)	14 (41,17)	100 (51,28)
IDADE MÉDIA	43,5	52,5	64,2
NEGATIVO	168 (61,76)	20 (58,82)	95 (48,71)
IDADE MÉDIA	42,9	53,0	61,5

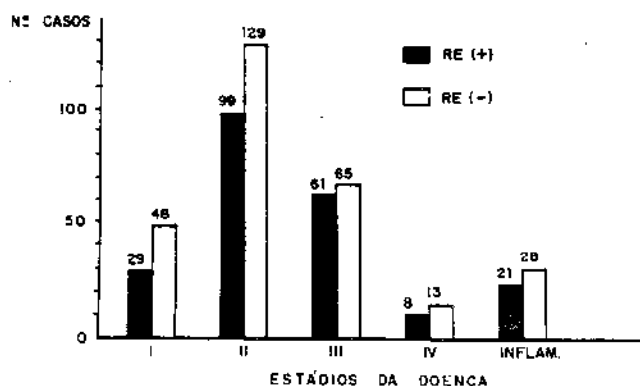
Ainda considerando este progressivo ganho de proteínas receptoras à partir da pré-menopausa, ou à medida que a mulher fica mais velha, podemos constatar também que a quantidade média destes receptores aumenta, progressivamente, conforme mostra a tabela 4.

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DO RECEPTOR DE
ESTRÓGENO DE ACORDO COM O ESTADO MENSTRUAL

ESTADO MENSTRUAL	No.	FENTOMOLES/mg PROTEÍNA
PRÉ	104	123,60
PERI	14	204,87
PÓS	100	175,46

Levando-se em conta os critérios da UICC-1978, para o estadiamento dos tumores da mama, observamos uma predominância dos casos receptores negativos, em todos os estádios. Entretanto há um aumento progressivo da positividade à partir dos estádios mais iniciais, conforme mostra a figura 1.

FIGURA 1
CARCINOMA DA MAMA. DISTRIBUIÇÃO DOS RECEPTORES
DE ESTRÓGENO DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO



Uma avaliação mais detalhada mostrou que, em nosso material, houve predomínio dos tumores com a proteína receptora apenas nos estádios IIIb (54 vs 46%) (tabela 5).

TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DO RECEPTOR DE ESTRÓGENO DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO

ESTÁDIO	RECEPTOR (%)		
	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
I	29 (37,66)	48	77
II	99 (43,42)	129	228
IIIa	48 (47,05)	54	102
IIIb	13 (54,16)	11	24
IV	8 (38,09)	13	21
INFLAMATÓRIO	21 (42,65)	28	49

Ao considerarmos o estágio da doença e o comprometimento linfonodal da axila, observamos que a presença do receptor, em todos os estádios, não definia o envolvimento axilar. Assim, nos estádios I e IIIb, onde a axila, era totalmente negativa ou positiva, respectivamente, a distribuição do receptor foi variável (tabela 6).

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DO RECEPTOR DE ESTRÓGENO DE ACORDO COM O ESTÁDIO E O ENVOLVIMENTO AXILAR

ESTÁDIO	TOTAL	RECEPTOR		AXILA	
		POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVA	POSITIVA
I	77	29	48	77	0
II	228	99	129	70	158
IIIa	102	48	54	15	87
IIIb	24	13	11	0	24
TOTAL	431	189	242	162	269

Por outro lado, ao associarmos estas duas variáveis para avaliar o intervalo livre de doença aos 5 anos, observamos que há uma tendência para a significância quando se compara as recidivas entre as pacientes com tumores receptor positivo e negativo (29% vs 41%) - tabela 7.

TABELA 7 - RECIDIVA DA DOENÇA AOS 5 ANOS DE ACORDO COM O RECEPTOR E O ENVOLVIMENTO AXILAR

RECEPTOR	AXILA NEGATIVA (%)	AXILA POSITIVA (%)
POSITIVO	5/55 (9,09)	39/132 (29,54)
NEGATIVO	12/107 (11,21)	57/137 (41,60)
TOTAL	17/162 (10,49)	96/269 (35,68)
	t = 0,417	t = 2,04
	p = 0,68	p = 0,04

A avaliação da ocorrência das recidivas, considerando o tratamento adjuvante, definido e aplicado com base na dosagem do receptor, mostrou que elas foram mais frequentes nas pacientes com tumores sem o receptor, tanto nos casos com axilas positivas quanto nas negativas (tabela 8).

TABELA 8 - OCORRÊNCIA DA RECIDIVA TUMORAL DE ACORDO COM O RECEPTOR E O TRATAMENTO ADJUVANTE

RECEPTOR	TRATAMENTO ADJUVANTE	RECIDIVAS (%)
POSITIVO	NENHUM	5/55 (9,09)
	TMX	9/34 (26,47)*
	CMF+TMX	28/100 (28,00)*
	TOTAL	42/189 (22,22)
NEGATIVO	NENHUM	12/107 (11,21)
	CMF	57/135 (42,22)*
	TOTAL	60/242 (28,51)

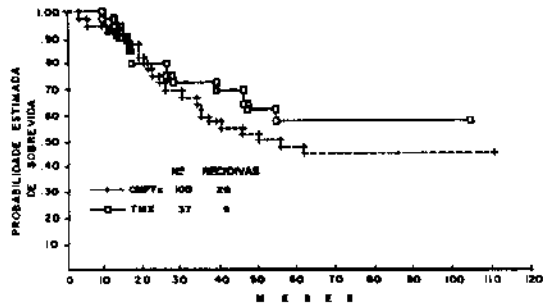
* $p < 0,001$

TMX= TAMOXIFEN

CMF= CICLOFOSFAMIDA, METHOTREXATE, FLUOROURACIL

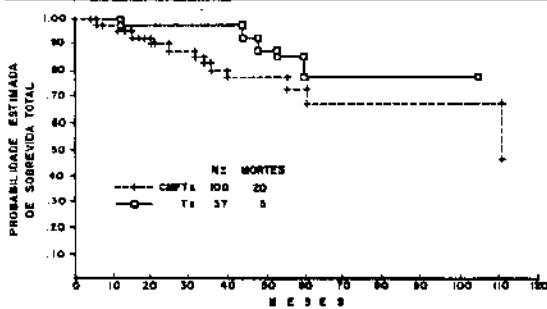
O estudo das sobrevidas das pacientes com tumores com receptor para estrógeno, comprometimento linfonodal axilar e tratadas com quimiohormonioterapia adjuvante (CMF + TMX), ou apenas tamoxifen (TMX), não mostrou diferença na sobrevida livre de doença (figura 2), entretanto há uma tendência à significância quando se considera a sobrevida total (figura 3).

FIGURA 2
 CARCINOMA DA MAMA. SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA
 DAS PACIENTES. ESTADIO II N(+)
 TRATADAS COM CMF + TMX EXCLUSIVO



TESTE LOG RANK = 1,29
 p = 0,2587

FIGURA 3
 CARCINOMA DA MAMA. SOBREVIDA TOTAL DAS PACIENTES
 ESTADIO II N(+)
 TRATADAS COM CMF+TMX OU TMX EXCLUSIVO



TESTE LOG RANK = 3,09
 p = 0,0789

A relação entre a presença do receptor no tumor primário e o local da recidiva foi estudada e observou-se que os tumores sem a proteína receptora frequentemente davam metástases para os ossos (43%) e partes moles (30%), enquanto os tumores com o receptor tiveram uma taxa de recidiva óssea e visceral equivalentes (tabela 9).

TABELA 9 - RELAÇÃO ENTRE O RECEPTOR DE ESTRÓGENO E O LOCAL DA RECIDIVA TUMORAL

LOCAL DA RECIDIVA	R.POSITIVO (%)			R. NEGATIVO (%)		
	No.	%	% R	No.	%	% R
OSSO	16	8,46	38,09	30	12,39	43,47
PULM.	8	4,23	19,04	8	3,30	11,59
VÍSCERA FÍG.	5	2,64	11,90	6	2,47	8,69
OUTRA	3	1,50	7,14	4	1,65	5,79
P. MOLES PELE	6	3,17	14,28	15	6,19	21,73
GG	4	2,11	9,52	6	2,47	8,69
TOTAL	42/189 (22,22)			69/242 (28,51)		

% R= porcentagem relativa

Dividindo-se as recidivas quanto ao padrão de disseminação, se loco-regional ou sistêmica, observamos uma maior frequência das recidivas locais e à distância nos casos que não tinham a proteína receptora (tabela 10).

TABELA 10 - RELAÇÃO ENTRE O RECEPTOR DE ESTRÓGENO E O TIPO DA RECIDIVA

TIPO	RECIDIVA (%)	
	ER+	ER-
LOCAL	6 (3,17)	15 (6,19)
REGIONAL	4 (2,11)	6 (2,47)
DISTANTE	32 (16,93)	48 (19,83)
TOTAL	42/189 (22,22)	69/242 (28,51)

As pacientes que apresentaram recidivas na pele e/ou nos gânglios tiveram os receptores avaliados e a taxa de concordância entre o receptor no tumor primário e na metástase foi superior a 65% (tabela 11).

TABELA 11 - CORRELAÇÃO ENTRE A DOSAGEM DO RECEPTOR NO TUMOR PRIMÁRIO E NA RECIDIVA EM PARTES MOLES

LOCAL DA RECIDIVA	RE TUMOR PRIMÁRIO		RE RECIDIVA(%)	
	POSIT.	NEGAT.	POSIT.	NEGAT.
PELE	6	15	4 (66,66)	17
GÂNGLIOS	4	6	3 (75,0)	7
TOTAL	10	21	7 (70,0)	+24

O estudo das pacientes que recidivaram mostrou que a taxa de resposta para os casos receptor positivo foi de 83%, contra 59% para as pacientes com tumores sem o receptor, quando consideramos aquelas que haviam recebido tratamento adjuvante anteriormente. Houve um predomínio da resposta para os casos que tinham sido tratados apenas com anti-estrógenos (100% vs 67%). As pacientes sem receptor, quando recidivavam também respondiam ao tratamento (63%), mas em menor grau do que aquelas receptor positivas (tabela 12).

TABELA 12 - RESPOSTA AO TRATAMENTO DAS RECIDIVAS DE ACORDO COM O RECEPTOR E O TRATAMENTO PRÉVIO

RECEPTOR	TRAT. PRÉVIO		TRAT. RECIDIVA		RESPOSTA(%)
POSITIVO	NENHUM	5/55	TMX	1/5(20)	
	TMX	9/34	TMX	9/9(100)	
	CMF+TMX	28/100	FACV+TMX	19/20(67,85)	
NEGATIVO	NENHUM	12/107	FACV	8/12(66,60)	
	CMF	52/135	FACV	34/57(59,64)	

FACV = Fluorouracil, Adriamicina, Ciclofosfamida e Vincristina

A análise das sobrevidas livre de doença e total, considerando a relação entre as variáveis estágio e

receptor de estrógeno, mostrou que há uma tendência à significância quando se considera os estádios mais avançados, estádios IIIa e IIIb, com sobrevidas melhores quando os tumores têm a proteína receptora. Nesta nossa série de pacientes a dosagem dos receptores não definiu o prognóstico dos casos estádios I e II (figuras de 4 a 11).

FIGURA 4
CARCINOMA DA MAMA ESTÁDIO I
RECEPTOR DE ESTRÓGENO E SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA

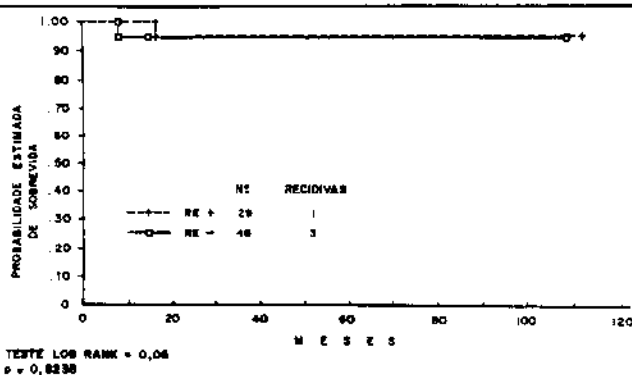


FIGURA 5
 CARCINOMA DA MAMA ESTÁDIO I
 RECEPTOR DE ESTRÓGENO E SOBREVIDA TOTAL

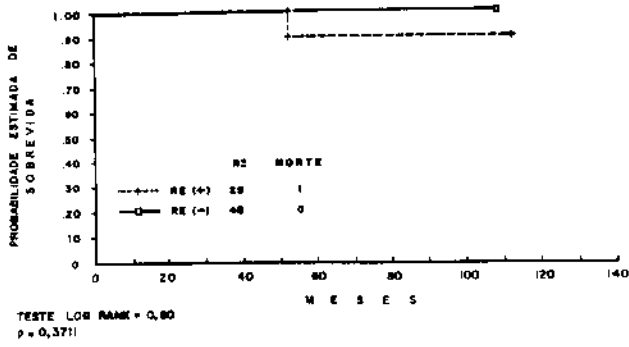


FIGURA 6
 CARCINOMA DA MAMA ESTÁDIO II
 RECEPTOR DE ESTRÓGENO E SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA

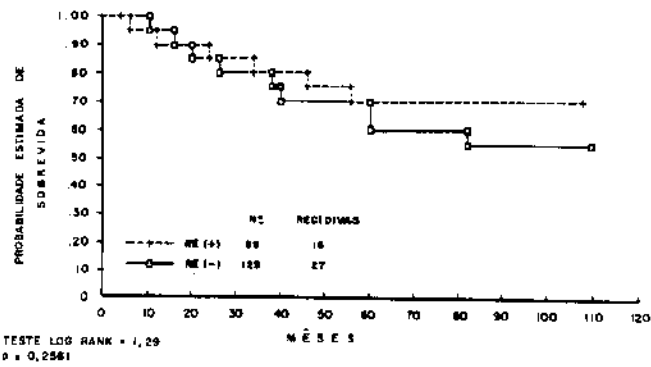
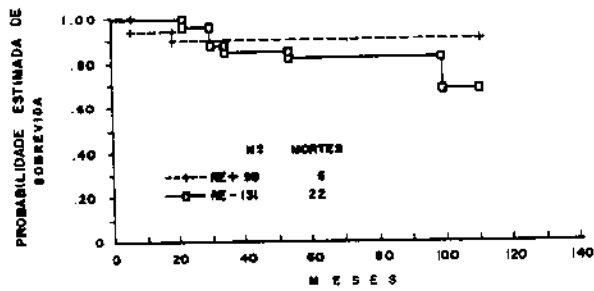
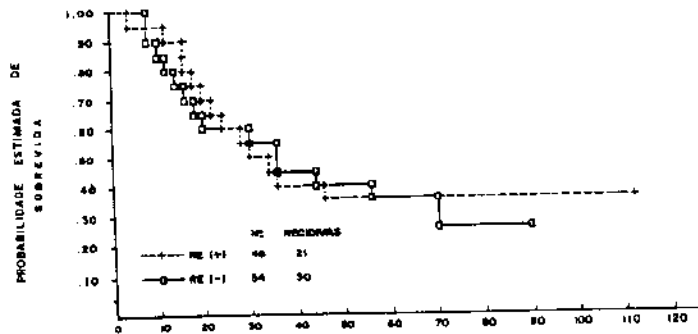


FIGURA 7
 CARCINOMA DA MAMA ESTÁDIO II
 RECEPTOR DE ESTRÓGENO E SOBREVIDA TOTAL



TESTE LOG RANK = 0,40
 p = 0,5297

FIGURA 8
 CARCINOMA DA MAMA ESTÁDIO III_a
 RECEPTOR DE ESTRÓGENO E SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA



TESTE LOG RANK = 0,09 p = 0,78

FIGURA 9
 CARCINOMA DA MAMA ESTÁDIO IIIa
 RECEPTOR DE ESTRÓGENO E SOBREVIDA TOTAL

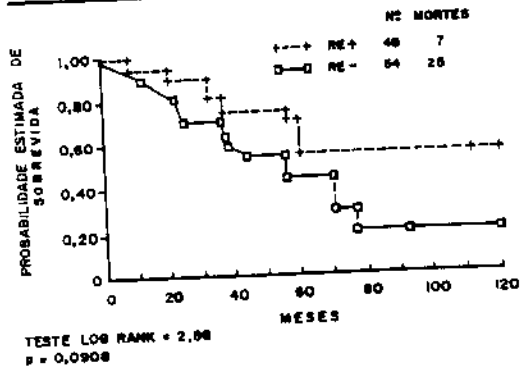


FIGURA 10
 CARCINOMA DA MAMA ESTÁDIO IIIb
 RECEPTOR HORMONAL E SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA

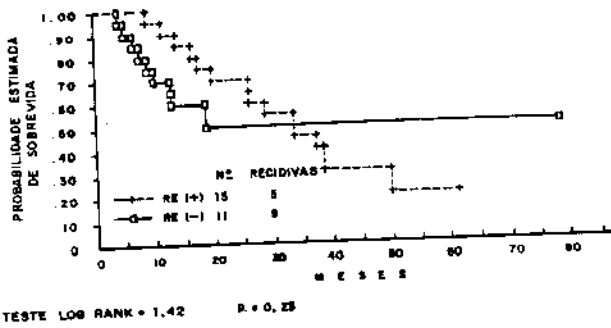
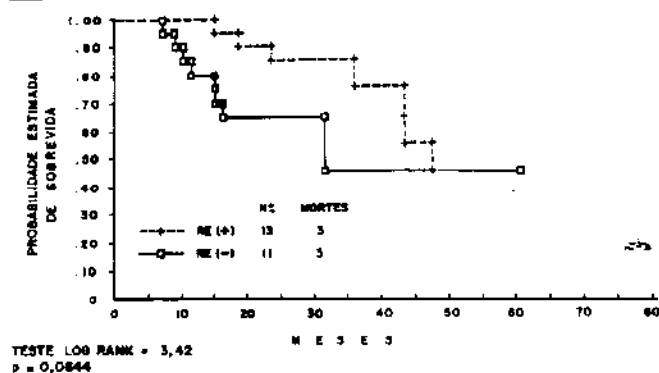


FIGURA II
 CARCINOMA DA MAMA ESTÁDIO IIIb
 RECEPTOR HORMONAL E SOBREVIVA TOTAL



Nas 21 pacientes com metástases à distância por ocasião do diagnóstico, as melhores respostas ao tratamento foram observadas nos casos receptor-positivos e tratados com antiestrógeno e quimioterapia (75% vs 53%). O uso exclusivo do tamoxifen não foi, nesta série de

pacientes, o melhor tratamento (50% de resposta), conforme mostra a tabela 13.

TABELA 13 - RESULTADOS DA RESPOSTA AO TRATAMENTO DAS PACIENTES COM CARCINOMA MAMÁRIO ESTÁDIO IV DE ACORDO COM O RECEPTOR DE ESTRÓGENO

RECEPTOR	No.	TRATAMENTO	RESPOSTA		
			COMPLETA	PARCIAL	TOTAL (%)
POSITIVO	8	TMX	1	1	2/4(50)
		TMX + FACV	2	1	3/4(75)
NEGATIVO	13	FACV	2	5	7/13(53,84)

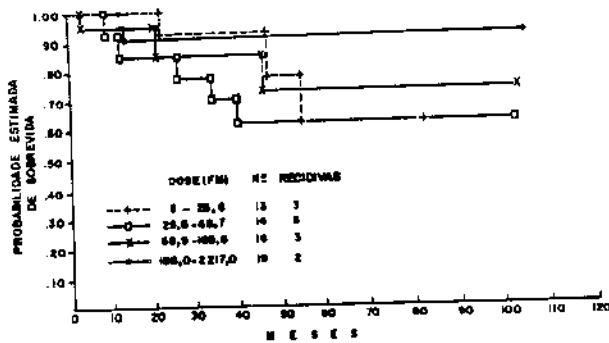
Assim, considerando-se o estadiamento patológico inicial e analisando-se a relação entre a presença do receptor e as recidivas, observamos que elas são mais frequentes nos tumores receptor negativos, tanto nos casos estádios iniciais (12% vs 16%), como nos estádios loco-regionalmente avançados, IIIa e IIIb (42 vs 60%), com uma diferença significativa, para melhor, nos estádios IIIb e receptor positivo (tabela 14).

TABELA 14 - RECIDIVA DA DOENÇA DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO E O RECEPTOR DE ESTRÓGENO

ESTÁDIO	RECEPTOR (%)		t	p
	POSITIVO	NEGATIVO		
I	1/29 (3,44)	3/48 (6,25)	0,51	0,56
II	15/99 (15,15)	27/129 (20,93)	1,29	0,20
IIIa	21/48 (43,75)	30/54 (55,55)	1,18	0,24
IIIb	5/13 (38,46)	9/11 (81,81)	2,14	0,04
TOTAL	42/189 (22,22)	69/242 (28,51)		

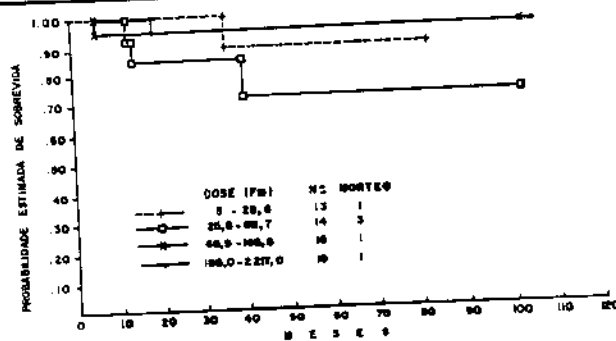
Com relação à concentração celular do receptor, a análise de 62 pacientes com carcinomas estágio II e que receberam o mesmo tratamento mostrou que tanto a sobrevida livre de doença quanto a total são maiores quanto mais elevado for o nível do receptor, principalmente quando estas concentrações são superiores a 68 fento-moles (figuras 12 e 13).

FIGURA 12
 CARCINOMA DA MAMA. CONCENTRAÇÃO DO
 RECEPTOR E SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA



TESTE LOG RANK = 2,33
 $p = 0,5084$

FIGURA 13
 CARCINOMA DA MAMA. CONCENTRAÇÃO DO
 RECEPTOR E SOBREVIDA TOTAL



TESTE LOG RANK = 2,38
 $p = 0,4861$

Ainda com relação à concentração do receptor, observamos que a resposta ao tratamento, no estágio IV, também foi melhor quanto maior era a quantidade do receptor no citoplasma das células, havendo um evidente percentual de respostas quando a concentração citoplasmática do receptor

era superior a 68 fentomoles por miligrama de citosol (tabela 15).

TABELA 15 - RESPOSTA AO TRATAMENTO DE ACORDO COM A
CONCENTRAÇÃO DO RECEPTOR

RECEPTOR FENTOMOLES/mg	No.	RESPOSTA	
		COMPLETA	PARCIAL
5,0 - 25,0	1	-	-
25,0 - 68,0	2	-	-
69,0 - 185,0	2	-	2
MAIOR 186,0	3	3	-

Em relação ao carcinoma inflamatório, 26 pacientes tiveram o diagnóstico exclusivamente histológico (carcinoma inflamatório subclínico) havendo, nestes casos, um predomínio dos tumores com a proteína receptora (71,42%). As pacientes que no exame inicial eram portadoras tumores com características clínicas de carcinoma inflamatório, confirmadas histologicamente, tinham com mais frequência células sem o receptor (tabela 16).

TABELA 16 - FREQUÊNCIA DO RECEPTOR DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA INFLAMATÓRIO

RECEPTOR	No. (%)	DIAGNÓSTICO (%)	
		CLÍN.+ HISTOL.	HISTOLOGICO
POSITIVO	21 (42,85)	6 (28,57)	15 (71,42)
NEGATIVO	28 (57,14)	17 (60,71)	11 (39,28)
TOTAL	49 (100)	23 (46,93)	26 (53,06)

A análise da relação entre a presença do receptor e a extensão da doença neste tipo de carcinoma, mostrou que a ausência da proteína é maior quando a doença é mais avançada (24/39= 61%), do que quando ela é restrita à mama (tabela 17).

TABELA 17 - RELAÇÃO ENTRE A EXTENSÃO DA DOENÇA E O RECEPTOR DE ESTRÓGENO NO CARCINOMA INFLAMATÓRIO

DOENÇA	No.	RECEPTOR (%)	
		POSITIVO	NEGATIVO
LOCAL	10	6 (60)	4
REGIONAL	34	15	19 (55,80)
DISSEMINADA	5	0	5 (100)

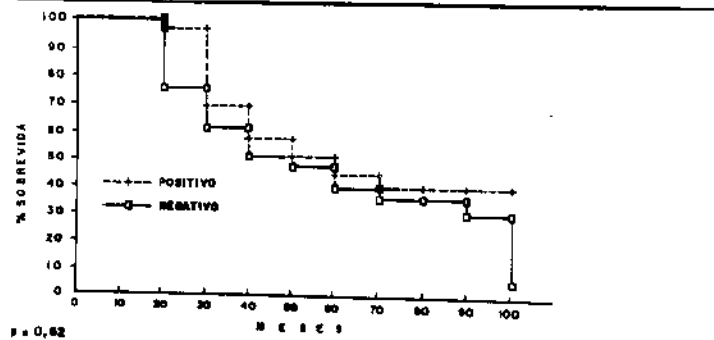
A avaliação da sobrevida total a 60 meses mostrou que as pacientes com carcinoma inflamatório e que tinham receptor têm uma maior sobrevida (47% vs 32%) (tabela 18).

TABELA 18 - RELAÇÃO ENTRE O RECEPTOR DE ESTRÓGENO E A SOBREVIDA TOTAL AOS 5 ANOS NAS PACIENTES COM CARCINOMA INFLAMATÓRIO

RECEPTOR	SOBREVIDA TOTAL (%)	SOBREVIDA TOTAL - CA INFLAMAT.HISTOLÓGICO (%)
POSITIVO	10/21 (47,61)	10/15 (66,66)
NEGATIVO	9/28 (32,14)	5/11 (45,45)
TOTAL	19/49 (38,77)	15/26 (57,69)

A análise global da sobrevida de todas as pacientes, considerando-se somente como variável o receptor de estrógeno, revelou que há uma diferença na sobrevida livre de doença nos primeiros 30 meses de seguimento, à partir do qual as sobrevidas se igualam independentemente do estado do receptor (figura 14).

FIGURA 14
 CARCINOMA DA MAMA
 RECEPTOR DE ESTROGENO E SOBREVIDA TOTAL



Por outro lado, considerando-se como variáveis para a medida prognóstica o estadiamento e o receptor, evidenciamos que as maiores sobrevidas são diretamente proporcionais ao estágio e a presença do receptor, embora na avaliação global esta diferença não seja significante (69% vs 65%) tabela 19.

TABELA 19 - EVOLUÇÃO CLÍNICA DAS PACIENTES CONSIDERANDO
O ESTADIAMENTO E O RECEPTOR DE ESTRÓGENO

ESTÁDIO	VIVA SEM DOENÇA		VIVA COM DOENÇA		ÓBITO		FALHAS
	-----		-----		-----		
	ER +	ER -	ER +	ER -	ER +	ER -	
I	28/29	45/48	0	3	1	0	4
II	84/99	102/129	9	5	6	22	42
IIIa	27/48	24/54	14	5	7	25	51
IIIb	8/13	2/11	2	1	3	8	14
IV	0/8	0/13	2	0	6	13	21
INFLAM	10/21	7/28	0	2	11	19	32
TOTAL	152/218	185/283					
	(69,72)	(65,37)					

7. DISCUSSÃO

Quando, no início da década de setenta, a dosagem do receptor de estrógeno tornou-se um procedimento importante na orientação da terapêutica das pacientes com tumores recidivados ou avançados da mama, delinear-se a esperança da descoberta do "teste" definitivo para a indicação da melhor abordagem desta doença.

A consequência imediata destas observações foi selecionar as mulheres com carcinomas avançados ou recidivados e que poderiam responder ao tratamento hormonal. O passo seguinte consistiu na aplicação destes conhecimentos como guia terapêutico para as pacientes com tumores em estágios iniciais objetivando aumentar o intervalo livre de doença com a associação do hormônio e quimioterapia.

Tornou-se importante, portanto, saber se um carcinoma mamário era constituído por células com ou sem a proteína receptora, tendo os dados acumulados na literatura

mostrado uma grande variação na frequência de positividade para estes receptores, com resultados variando desde taxas elevadas (BLAMEY, R.W. & cols, 1980; WILLIAMS, M.R. & cols, 1985) a taxas menores, como a que encontramos neste nosso estudo, onde a positividade para o receptor foi de 43,5% , conforme mostrado na tabela 1.

A maior parte da nossa amostra era constituída por mulheres pré-menopausadas, portanto mais jovens e com níveis mais elevados de estrógeno endógeno, o que talvez explique as menores taxas de positividade neste grupo de pacientes (tabela 2) quando comparadas com os resultados dos trabalhos citados na literatura, onde a taxa de positividade geral está em torno de 60% , com uma frequência média de 40% para as pré e peri menopausadas e 60% para as pós-menopausadas.

Uma explicação para este fato seria a atuação do Programa de Controle do Câncer Mamário, desenvolvido desde 1975 na região de Campinas, São Paulo, e que trouxe aos Postos de Saúde uma população feminina mais jovem e que geralmente procuravam a rede estatal de saúde para controles pré e pós-natal ou para acompanhar os seus filhos na primeira fase da infância e da idade escolar.

Uma outra hipótese levantada para explicar este achado seria o diagnóstico tardio do câncer, o que resulta, provavelmente, na identificação de casos mais avançados nos quais a presença do receptor no tumor é menos frequente devido a maior indiferenciação histológica e ou

nuclear (McGUIRE, W.L., 1975; KIANG, D.T. & cols, 1980)^{22,34}.

Outra explicação proposta é que em virtude da presença de ativadores de plasminogênio, em concentração variável nesses tecidos, os receptores poderiam ser clivados durante os ensaios *in vitro*, tornando seus resultados negativos (SHERMAN, M.R. & cols, 1980; THORSON, T., 1982; PINOTTI, J.A. & cols, 1986)^{112,122,102}.

Muitos pesquisadores destacam que tanto no tumor primário quanto nas metástases há uma frequência maior de tumores positivos para o receptor nas pacientes pós-menopausadas (WITTLIFF, J.L. & cols, 1971; HAHNEL, R & cols, 1975; LIPPMAN, M.E. & cols, 1978)^{127,30,70}.

Este resultado é até certo ponto explicável pois o método da quantificação bioquímica dosa os receptores citoplasmáticos livres, que nas pacientes pré-menopausadas podem estar ocupados pelo estradiol devido à maior atividade ovariana. Esta explicação parece ser apenas uma parte da verdade, pois alguns autores sugerem que as baixas concentrações do receptor nas mulheres pré-menopausadas seriam decorrentes não só de uma pré-saturação completa ou parcial dos receptores (SAKAI, F. & col, 1976; LeCLERQ, G. & col, 1979)^{100,47}, mas também dos altos níveis de progesterona circulante, que inibiriam a síntese do receptor de estrógeno (SAEZ, S. & cols, 1978)¹⁰⁷.

Esse raciocínio pode ser aplicado em nosso estudo pois além do receptor ser mais encontrado nos tumores

das pacientes pós-menopausadas ele se torna, progressivamente, mais frequente à partir da pré-menopausa (tabela 3), fato este confirmado por Wilking (Wilking, N. & cols, 1989)¹²⁰. Além disso, constatamos também que a quantidade da proteína receptora por miligrama de citosol aumenta progressivamente da pré para a pós-menopausa (tabela 4).

Quanto a distribuição de positividade e negatividade de acordo com os diferentes estádios clínico-patológicos, os nossos dados não mostraram diferença significativa entre estes com relação à frequência da positividade para o receptor (figura 1 e tabela 5). Além disso nos tumores estádios I e II, que são geralmente caracterizados como de bom prognóstico, foi mais frequente a ausência do receptor. Considerando o que foi dito anteriormente esse fato poderia significar que estes tumores seriam potencialmente mais agressivos e teriam um maior risco de metastatização.

Outro ponto ainda não totalmente esclarecido refere-se a relação entre o receptor e o envolvimento metastático da axila (FURMANSKI, P. & cols, 1980)²⁹ e se o prognóstico depende destas variáveis (COOKE, T. & cols, 1979)¹⁴.

Em nosso trabalho a distribuição do receptor nos diferentes estádios da doença e a comparação com o envolvimento axilar não guardou uma relação direta, sugerindo que a presença ou ausência do receptor não prevê

o envolvimento axilar (tabela 6) e que, em termos de prognóstico, estas variáveis não estão diretamente relacionadas. Seriam duas variáveis prognósticas independentes, cuja avaliação em conjunto poderia definir um prognóstico.

Ao associarmos estas duas variáveis para medir a sobrevida livre de doença observamos que as pacientes com tumores sem receptor de estrógeno e sem envolvimento axilar têm mais recidivas que aquelas com receptor (tabela 7). Este dado, já demonstrado anteriormente (TEIXEIRA, L.C. & cols, 1981)¹¹⁷, tem uma implicação prática importante que é a de selecionar as mulheres com tumores receptor negativos e sem envolvimento axilar para receberem o tratamento quimioterápico adjuvante após o tratamento primário do carcinoma (PINOTTI, J.A. & cols, 1986 e 1987; TEIXEIRA, L.C. & col, 1987; FISHER, B. & cols, 1989a, 1989b; MANSOUR, E.G. & cols, 1989)^{103,105,110,25,26,70}.

Nossos resultados mostraram que as recidivas foram mais frequentes nas pacientes cujos tumores não continham o receptor, observação esta citada também por (BLAMEY, R.W. & cols, 1980)⁴ o que nos permite dizer que a presença do receptor, mesmo sendo a axila positiva, categoriza a paciente como de melhor prognóstico.

Seguindo estes conhecimentos, as pacientes com tumores estágio II foram distribuídas, quanto ao receptor e ao envolvimento axilar, para receberem tamoxifen,

tamoxifen mais CMF, CMF (nos casos sem receptor) ou nenhum tratamento, se a axila não estivesse comprometida pela doença. Embora a taxa global de recidiva aos cinco anos não tenha mostrado diferença significativa entre estes grupos, houve significância quando se comparou, entre si, as pacientes com tumores receptores positivos e negativos (tabela 8).

Estes dados nos leva a conclusão que é mais racional associarmos o antiestrógeno sequencialmente com a quimioterapia, para os casos de pacientes com tumores positivos para o receptor estrogênico e com envolvimento axilar (PINOTTI, J.A. & cols, 1986)¹⁰⁹. Se considerarmos que as falhas possam ser devido à presença de clones heterogêneos, fica ainda mais reforçada esta proposta pois, aparentemente, a endocrinoterapia acelera o aparecimento de clones receptores negativos (KIANG, D.T. & cols, 1978; DeWYS, W. D. & cols, 1980)^{110,111}.

Considerando apenas as pacientes com tumores positivos para o receptor de estrógeno, observa-se que também ocorreram recidivas naquelas pacientes sem doença nos gânglios axilares, embora elas tenham uma maior sobrevida livre de doença (figura 2) e uma maior sobrevida total (figura 3) quando comparadas com aquelas que tinham metástase axilar. Este fato sugere que também estas pacientes sem metástases na axila poderiam receber um tratamento complementar adjuvante.

Vários autores como MAASS, LENZHOFER E LIPPMAN (MAASS, H. & col, 1980; LENZHOFER, R. & cols, 1981; LIPPMAN, M.E. & col, 1980) ⁷⁰⁻⁷² têm procurado correlacionar a positividade ou negatividade do receptor nas células do tumor primário com o local da recidiva da doença. Os dados não são concordantes, mas a experiência clínica no tratamento das recidivas tem mostrado que as pacientes com tumor primário positivo para o receptor têm mais metástases para os ossos e derme (LIPPMAN, M.E., 1980)⁷². No nosso estudo, pelo contrário, as metástases ósseas e dérmicas foram mais frequentes quando o tumor primário era receptor negativo (tabela 9), com uma diferença mais evidente para as recidivas dérmicas (tabela 10).

No tratamento das recidivas utilizamos, como guia para a indicação do tratamento sistêmico, a dosagem do receptor no tumor primário, embora saibamos que nem sempre há uma correspondência entre a presença do receptor no tumor primário e na metástase (McGUIRE, W.L., 1980)⁸⁸.

A dosagem do receptor nas metástases quase sempre é inviável principalmente pela sua localização, havendo a possibilidade desta dosagem quando as lesões se localizam em partes moles. Ao estudarmos as recidivas na pele e nos gânglios linfáticos, encontramos concordância entre a presença do receptor no tumor primário e na metástase em cerca de 70% dos casos (tabela 11) o que sugere

que as metástases geralmente mantêm as mesmas características celulares do tumor primário.

Este fato é importante porque reforça a necessidade do tratamento hormonal adjuvante mais prolongado e também de se fazer uma nova abordagem hormonal quando houver a recidiva da doença.

Vários pesquisadores (DESHPANDE, N. & cols, 1967; SANDER, S., 1968; PEARLMAN & col, 1969; JOHANSSON, H. & cols, 1970; KORENMAN, S.G. & col, 1970; HANNEL, R. & cols, 1971; JENSEN, E.V. & cols, 1971; McGUIRE, W.L. & cols, 1975)^{14,19,20,22,24,27,28}, demonstraram, anteriormente, que a presença dos receptores no tumor primário é útil em prever a resposta das pacientes à terapia hormonal, embora nem todas respondam ao tratamento.

Entretanto a heterogeneidade biológica, quanto a presença do receptor, da população tumoral primária e metastática também foi confirmada e vários estudos mostraram que entre 12 a 25% dos casos não há relação entre a dosagem no tumor primário e na metástase (HULL, D.F. & cols, 1983; KLINGA, K. & cols, 1982; LEE, Y. T.N., 1982)^{23,26,25}, o que explicaria a falha no tratamento hormonal das recidivas.

Neste particular é interessante observar que a evolução das pacientes, quando ocorreu a recidiva, também foi melhor nos casos cujos tumores primários eram receptor positivos (PINOTTI, J.A. & cols, 1987)¹⁰⁴ e mesmo as pacientes que receberam tratamento hormonal adjuvante, responderam a nova manipulação hormonal. Este fato reforça

a necessidade da aplicação da hormonioterapia mesmo em pacientes que já a receberam anteriormente, embora existam autores que considerem a recidiva como sendo constituída de uma nova população tumoral, na qual o receptor de estrógeno estaria ausente (TAYLOR, R.E. & cols, 1982)⁴⁴⁴.

Como todas as pacientes tratadas com anti-estrógeno adjuvante responderam à nova administração do tamoxifen quando apresentaram recidiva da doença, acreditamos que a falha tenha decorrido mais provavelmente devido ao tempo de utilização do tamoxifen (12 meses) do que uma seleção clonal a nível tumoral.

Esta mesma avaliação mostrou que também na recidiva a resposta ao tratamento antiestrogênico e ou quimioterápico é mais eficaz nas pacientes cujos tumores tinham o receptor (tabela 12). Este mesmo resultado foi observado nas mulheres com tumores estágio IV onde a taxa de resposta, nos casos positivos para o receptor, é significativamente maior que nos negativos (tabela 13).

Os primeiros trabalhos publicados, tanto no tratamento do carcinoma avançado quanto nos recidivados, mostraram uma diferença significativa na resposta para os casos de tumores que continham os receptores (McGUIRE, W.L. & cols, 1975; KNIGHT, A.W. & cols, 1977; LEUNG, B.S. & cols, 1975; ALLEGRA, J.C. & cols, 1979)^{33,41,49,3}. A melhor aplicação dos critérios de seleção das pacientes, avaliação da resposta e a manutenção do seguimento evidenciaram que, realmente, o receptor é um guia para a indicação do

tratamento, embora não se defina de antemão se a resposta será obtida ou não.

Ao se analisar a resposta à terapêutica hormonal observa-se que os tumores receptores positivos respondem significativamente melhor que os negativos, principalmente se a concentração do receptor for elevada e a paciente pós-menopausada (JENSEN, E. V. & col, 1973; MCGUIRE, W.L. & cols, 1978; LIPPMAN, M. & col, 1978)^{51, 57, 71}. Como vimos anteriormente, observamos em nosso estudo um progressivo aumento da concentração do receptor à partir da pré-menopausa. Isto sugere que níveis elevados do receptor nas pós-menopausadas seria um elemento fortemente indicativo da necessidade de uma abordagem endócrina para estas pacientes e definiria este grupo como de boa expectativa de vida, em função da evolução clínica (ELWOOD, J.M. & col, 1980)⁴⁷.

Considerando-se o estadiamento e o receptor de estrógeno, observamos que estas duas variáveis independentes da medida prognóstica, caracterizam uma tendência para melhores sobrevidas total e livre de doença, embora não tenhamos encontrado uma diferença significativa estatisticamente (69,72% vs 65,37%) (tabela 19).

As curvas de probabilidade estimada para a sobrevida livre de doença e sobrevida total (figuras 4 a 11) mostraram que não há diferença significativa, mas uma tendência à significância à partir dos tumores estágio II.

Isto sugere que o receptor não é uma variável prognóstica importante para os casos estádios I.

Os estudos descritos na literatura citam, com frequência, que a presença do receptor caracteriza os tumores mais diferenciados, de menor agressividade ou de melhor prognóstico (ROSEN, P.P. & cols, 1978; MILLIS, R.R., 1980; NICHOLSON, R.I. & cols, 1981)^{104, 105, 106}. Ao analisarmos a frequência das recidivas observamos que, em todos os estádios, ela é menos frequente nas pacientes com tumores receptor positivos, havendo uma tendência à significância nos tumores estágio IIIb (tabela 14).

A diferença entre a positividade e negatividade do receptor passa a ter importância quanto à sobrevida e, conseqüentemente, quanto ao prognóstico, nos estádios II e III (figuras de 6 a 11) achados estes não descritos na literatura, que geralmente só fazem referências aos casos avançados ou aos tumores estágio II com envolvimento axilar (PINOTTI, J.A. & cols, 1986)¹⁰⁷.

Um outro aspecto importante que observamos foi a melhora crescente nas sobrevidas das pacientes tratadas com anti-estrógeno exclusivo ou quimioterapia mais anti-estrogenoterapia, à medida que aumentava o nível citoplasmático do receptor (figura 12 e 13). Lippman e Allegra referem que as melhores evoluções são observadas quando as concentrações dos receptores são maiores que 100 fentomoles (LIPPMAN, M. & ALLEGRA, J.C., 1978)⁷⁴. As

pacientes com tumores com maiores níveis de receptores seriam aquelas que melhor responderiam ao tratamento.

Este conhecimento também foi confirmado em nossa série de observação, onde a resposta ao tratamento hormonal ocorreu nas pacientes cujos tumores primários tinham níveis do receptor acima de 68 fentomoles (tabela 15). Este fato, como referimos anteriormente, implica na necessidade da dosagem quantitativa do receptor para que possamos definir os subgrupos de melhor prognóstico.

Quanto a dosagem do receptor no carcinoma inflamatório existem opiniões divergentes pois, considerando-se a agressividade deste tipo de tumor, o receptor não seria uma variável indicadora do prognóstico nem orientaria a terapêutica (CHEVALLIER, B. & cols, 1987)¹¹. Harvey, entretanto, demonstrou que o carcinoma inflamatório com receptor positivo tem uma melhor evolução (HARVEY, H.A. & cols, 1982)¹⁴.

Ao analisarmos a distribuição do receptor nos carcinomas inflamatórios verificamos que os tumores sem receptor são mais frequentes, com uma diferença evidente quando se considera os casos mais avançados. Os carcinomas inflamatórios subclínicos, que se apresentam sem manifestação clínica (ALVARENGA, M., 1980)⁴, são mais frequentemente positivos que os casos onde o quadro clínico típico do carcinoma inflamatório é evidente (tabela 16).

Este achado sugere que a evolução clínica da doença pode levar certos tumores a se transformarem de

receptor positivo para negativos. Assim, os carcinomas inflamatórios receptor positivos são mais frequentes na forma localizada da doença (tabela 17) e as pacientes têm uma melhor sobrevida tanto nas formas clínica quanto nas subclínica (tabela 18). A dosagem do receptor poderia, então, servir para caracterizar como de melhor prognóstico o subgrupo constituído pelas pacientes com a doença localizada, subclínica e com receptor de estrógeno positivo.

Por outro lado, há uma predominância de receptores negativos nos casos mais graves, ou seja, naqueles carcinomas inflamatórios que por ocasião do diagnóstico têm a doença estadiada como regional ou disseminada. Para explicar este achado duas hipóteses são viáveis: a primeira é a de que os casos receptores negativos são mais graves, evoluem mais rapidamente desde os estádios iniciais e têm um diagnóstico mais tardio; a segunda caracterizaria uma transformação dos tumores que passariam de positivos para negativos, à medida que a doença evolui. Os estudos "in vitro" mostraram que pode ocorrer uma quebra da proteína receptora devido ao aumento da atividade de outros produtos celulares e decorrente do crescimento tumoral, como os ativadores do plasminogênio (SHERMAN, M.R. & cols, 1980; THORSEN, T. 1982)^{112,122}. Assim, o mau prognóstico dos tumores negativos para o receptor seria uma evidência indireta de uma maior atividade dos ativadores do plasminogênio, o que implicaria numa maior invasividade.

Portanto, o receptor estaria presente mas não seria detectado "in vitro", devido à ação dos ativadores do plasminogênio.

Independentemente da idade, estado menstrual e do estado dos linfonodos axilares, as pacientes com tumores positivos para os receptores têm uma menor taxa de recidiva e uma maior sobrevida (MAYNARD, P.V. & cols, 1978; KINNE, D.W. & cols, 1981)^{27,28}. Na nossa série de pacientes observamos que, embora a diferença nas sobrevidas não tenha significância estatística, há uma tendência para maiores sobrevidas nos casos receptores positivos, como demonstra a figura 14.

Finalmente, considerando-se o estadiamento e o receptor do estrógeno, observamos que estas duas variáveis independentes da medida prognóstica, quando associadas, caracterizam o grupo de pacientes que têm uma tendência para melhores sobrevidas livre de doença e total (tabela 19).

8. CONCLUSÕES

01. Nas 501 pacientes estudadas houve um predomínio dos casos receptor de estrógeno negativo;
02. A positividade do receptor foi maior nas pacientes pós-menopausadas, com uma concentração crescente no sentido pré-peri-pós-menopausa;
03. A positividade do receptor aumentou à medida que o carcinoma evoluiu;
04. A recidiva da doença foi maior quando o tumor era receptor negativo;
05. A dosagem do receptor não previu o envolvimento linfonodal axilar;
06. As recidivas foram mais frequentes quando o tumor era receptor negativo e a axila positiva;
07. As recidivas à distância foram mais frequentes quando o receptor era negativo, com um predomínio das

metástases ósseas e em partes moles;

08. A anti-estrogenoterapia e a quimio-antiestrogenoterapia são equivalentes na manutenção da sobrevida livre de doença, principalmente nos primeiros 36 meses;
09. A dosagem do receptor não teve significado para os casos estádios I;
10. O tratamento quimio-hormonal, orientado pela dosagem do receptor, influenciou na evolução da doença mudando o prognóstico dos casos estádios II e III;
11. As metástases quase sempre mantiveram o mesmo padrão de receptor do tumor primário;
12. A resposta ao tratamento das recidivas foi melhor quando o tumor primário era receptor positivo;
13. O uso do tamoxifen como terapêutica adjuvante não interferiu na resposta ao tratamento das recidivas com o tamoxifen;
14. Nos casos avançados, a resposta ao tratamento dos foi melhor quanto maior era a concentração do receptor;
15. No carcinoma inflamatório, os receptores foram mais frequentes quando a doença era localizada ou quando o diagnóstico era exclusivamente histológico (carcinoma inflamatório subclínico). Estes casos constituem-se no subgrupo de carcinomas inflamatórios de bom prognóstico.

9. RESUMO

Os carcinomas invasivos de 501 pacientes foram estudados quanto a presença e a quantidade do receptor de estrógeno, através do método bioquímico do carvão coberto por dextran (DCC).

As pacientes foram avaliadas clinicamente quanto ao estadiamento, ao tratamento adjuvante, as recidivas, a resposta das recidivas ao tratamento ao tratamento dos casos avançados e ao carcinoma inflamatório.

Houve uma maior taxa de recidiva nas pacientes com tumor receptor negativo (28% vs 22%), melhor resposta ao tratamento nos casos receptor positivos recidivados (75% vs 59%) e avançados (87% vs 53%) e uma maior sobrevida livre de doença e total nos tumores receptor positivos.

O receptor constituiu-se uma medida significativa do prognóstico quando associado ao estado linfonodal da axila.

As pacientes com envolvimento axilar e com tumores sem receptor têm um maior risco para as recidivas. A resposta ao tratamento destas recidivas foi diretamente proporcional à concentração do receptor. Definiu-se o subgrupo de carcinomas inflamatórios de bom prognóstico, que são os casos subclínicos com receptor positivo e aqueles com doença de extensão local e receptor positivo.

10. ABSTRACT

Invasive breast carcinoma of 501 patients were studied for the presence and quantity of estrogen receptors, through the biochemical method of dextran charcoal coated (DCC).

Patients were analysed clinically regarding staging, adjuvant treatment, relapse, response of recurrence to treatment, treatment of advanced cases and inflammatory carcinoma.

There was a greater rate of recurrence in patients with tumors without receptors (28% vs 22%), a better response to treatment in recurrent positive receptor cases (75% vs 59%) and advanced cases (87% vs 53%) and a longer disease free and total survival rate for positive receptor tumors.

Receptors are a significant measurement for prognosis when associated with the axillary lymphonodal status.

Patients with axillary involvement and no receptor have a greater risk of relapse. The response to treatment is directly proportional to the receptor concentration. A sub-grouping of inflammatory carcinoma with a good prognosis was defined, consisting of subclinical inflammatory cancers with positive receptors and those with local disease and positive receptor.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Referências Bibliográficas de acordo com a Norma da ABTN, NB 66, 1979.
- Periódicos abreviados de acordo com o Cumulated Index Medicus - Abbreviation Listing, Jan., 1984.
- Periódicos brasileiros abreviados de acordo com: POBLACION, D., BASQUARELLI, M.L. & BARONE, A.M.: Periódicos Biomédicos Brasileiros, São Paulo, 1981, pp.1826-1978.

- 1- ADAIR, F. E. & HERMANN, J. B.: The use of testosterone propionate in the treatment of advanced carcinoma of the breast. Ann Surg, 123:1023 - 1035, 1946.
- 2 - ADAIR, F. E.; MELLORS, R. C.; FARROW, J. H. et al. The use of estrogens in advanced mammary cancer. J. Am. Med. Assoc., 140:1193-1200, 1949.
- 3- ALLEGRA, J. C.; LIPPMAN, M. E.; SIMON, R. et al.: The association between steroid hormone receptor status and disease free interval in breast cancer. Cancer Treat. Rep., 63:1271-1278, 1979.
- 4- ALVARENGA, M.: Diagnóstico histológico em mastologia. In: Pinotti, J. A.ed: Diagnóstico em Mastologia, São Paulo, Ed. Manole, 1980, pp 135-165.
- 5- BEATSON, G. T.: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. Sugestions for new method of treatment with illustrative cases. Lancet, II:104 -107, 1896.

- 6- BLAMEY, R. W.; BISHOP, H. M.; BLAKE, J. R. et al.: Relationship between primary breast tumor receptor status and patient survival. Cancer 40: 2765-2767, 1980.
- 7- BONADONNA, G.; VALAGUSSA, P.; ROSSI, A. et al.: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N. Eng. J. Med., 294:405-410, 1976.
- 8- BONADONNA, G.; ROSSI, A.; VALAGUSSA, P. et al.: The CMF program for operable breast cancer with axillary nodes. Update analysis on the disease-free interval, site of relapse and drug tolerance. Cancer, 39:2904- 2915, 1977.
- 9- CAMPBELL, F. C.; BLAMEY, R. W.; ELSTON, C. M. et al: Oestrogen receptor status and sites of metastasis in breast cancer. Br. J. Cancer, 44:456-459, 1981.
- 10- CHAMNESS, G. C. & MCGUIRE, W. L.: Scatchard plots common errors in correction and interpretation. Steroids, 26:538-542, 1975.
- 11- CHEVALLIER, B.; ASSELAIN, B.; KUNLIN, A. et al.: Inflammatory breast cancer. Determination of prognostic factors by univariate and multivariate analysis. Cancer, 60:897-902, 1987.
- 12- COLE, M. P.: Prophylatic oophorectomy compared with therapeutic X-ray artificial menopause. 2nd Tenovous Workshop on Breast Cancer. Cardiff,

Alpha Omega, 1970, pp.2-11.

- 13- COLE, M. P.; JONES, C. T. A. & TODD, I. D. H.: A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. Brit. J. Cancer, 25:270-275, 1971.
- 14- COOKE, T.; GEORGE, D. & SHIELDS, R.: Oestrogen receptors and prognosis in early breast cancer. Lancet, 1:995-997, 1979.
- 15- COOPER, A. P.: Oeuvres chirurgicales complètes de Sir Astley Cooper. Paris, Béchet Jeune, 1837.
- 16- DESHPANDE, N.; JENSEN, V.; BUBROOK, R. D.; BERNE, T. & ELLIS, F.: Accumulation of tritiated oestradiol by human breast tissue. Steroids, 10:219-232, 1967.
- 17- DeSOMBRE, E. R.; ANDERSON, W. A. & KANG, Y.: Identification, subcellular localization and estrogen regulation of peroxidase in 7,12 dimethylbenzanthracene-induced rat mammary tumors. Cancer Res., 35:172-179, 1975.
- 18- De WYS, W. D.; ALLEGRA, J.C.; SIMON, R. & LIPPMAN, M. E.: A proposed model for the prediction of response to endocrine therapy in breast cancer from the estrogen receptor status of one site and number of metastatic sites. Cancer Res., 40(7):2423-2427, 1980.
- 19- ELWOOD, J. M. & GODOLPHIN, W.: Oestrogen receptors in breast tumors: associations with age, menopausal status and epidemiological and clinical features in 735 patients. Brit. J. Cancer, 42:635-644, 1980.
- 20- ENGELSMAN, E.; PERSIGN, J. P.; KORSTEN, C. B. & CLETON, F. J.: Oestrogen receptors in human breast cancer

tissue and response to endocrine therapy. Brit. Med. J., 2:750-752, 1973.

- 21- E.O.R.T.C. Breast Cancer Cooperative Group: Standards for the assessment of estrogen receptors in human breast cancer. Europ. J. Cancer, 9:379-381, 1973.
- 22- FISHER, B.; CARBONE, P.; ECONOMOU, S. G. et al.: L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. A report of early findings. N. Eng. J. Med., 292:117-122, 1975.
- 23- FISHER, B.: Attempts at combined modality therapy.: In: Stoll, B.A. ed: Breast Cancer, Management Early and Late. London, Heinemann, 1977, pp. 53-66.
- 24- FISHER, B. & participating NSABP investigators. The contribution of recent NSABP clinical trial of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology-an overview of findings. Cancer, 46:1009-1025, 1980.
- 25- FISHER, B.; REDMOND, C.; DIMITROV, N. V. et al.: A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor negative tumors. N. Engl. J. Med., 320:473-478, 1989.
- 26- FISHER, B.; CONSTANTINO, J.; REDMOND, C. et al.: Randomized Clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptors positive tumors. N. Engl.

- J. Med., 320:479-484, 1989.
- 27- FOLCA, P. J.; GLASCOCK, R. F. & IRVINE, W. T.: Studies with tritium labelled hexoestrol in advanced breast cancer. Lancet, II:796-798, 1961.
- 28- FRACHIA, A. A.; FARROW, H. H.; DePALO, A. J. et al.: Castration for primary inoperable or recurrent breast carcinomas. Surg. Gynecol. and Obstet., 128:1226-1234, 1969.
- 29- FURMANSKI, P.; SAUNDERS, D. E.; BROOKS, S. C. & RICH, M. A.: The prognostic value of estrogen receptor determinations in patients with primary breast cancer. Cancer, 44:2794-2796, 1980.
- 30- GAROLA, R. E. & McGUIRE, W. L.: An improved assay for nuclear estrogen receptor in experimental and human breast cancer. Cancer Res., 37:3333-3337, 1977.
- 31- GLASCOCK, R. F. & HOEKSTRA, W. G.: Selective accumulation of tritium labelled hexoestrol by the reproductive organs of immature female goats and sheep. Biochem. J., 72:673-682, 1959.
- 32- GORSKI, J.; TOFT, D.; SHYAMALA, C. SMITH, D. & NOTIDES, A.: Hormone receptors: Studies on the interaction of estrogen with the uterus. Recent Progr. Horm. Res., 24:45-80, 1968.
- 33- HADDOW, A. L.; WATKINSON, J. M.; PATTERSON, E. & KOLLER, P. C.: Influence of synthetic oestrogens upon advanced malignant disease. Brit. Med. J., ii, 393, 1944.
- 34- HAHNEL, R.; TWADDLE, E. & VIVIAN, A. B.: Estrogen

- receptors in human breast cancer. II - In vitro binding of estradiol by benign and malignant tumours. Steroids, 18:681-708, 1971.
- 35- HAHNEL, R. & VIVIAN, A. B.: Biochemical and clinical experience with the estimation of estrogen receptors in human breast cancer. In: Mc Guire, W. L. Carbone, P. P. & Vollmer, E. P. eds. Estrogen receptors in human breast cancer, N. York, Raven Press, 1975, pp.205-233.
- 36- HARVEY, H. A.; LIPTON, A.; LAWRENCE, B. V. et al.: Estrogen receptor status in inflammatory breast cancer. J. Surg. Oncol., 21:42-44, 1982.
- 37- HAYWARD, J. L.; RUBENS, R. D.; CARBONE, P. P. et al.: Assessment of response to therapy in advanced breast cancer. Br. J. Cancer, 35:292-301, 1977.
- 38- HAWKINS, R. A.; ROBERTS, M. M. & FORREST, A. P.: Estrogen receptors and breast cancer: current status. Brit. J. Surg., 67:153-169, 1980.
- 39- HORSLEY, J. S.: Bilateral oophorectomy with radical operation for breast cancer. Surgery, 15:590-594, 1944.
- 40- HUBAY, C. A.; PEARSON, O. H.; MARSHAL, J. S. et al.: Adjuvant therapy of stage II breast cancer. 48-month follow-up of a prospective randomized clinical trial Breast Cancer Res. Treat., 1:77-82, 1981.
- 41- HUGGINS, C. & HODGES, C. V.: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and

- of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostata. Cancer Res., 1:293-297, 1941.
- 42- HUGGINS, C. & BERGENSTALL, D. M.: Inhibition of human mammary and prostatic cancer by adrenalectomy. Cancer Res., 12:134-141, 1952.
- 43- HULL, D. F. III.; CLARK, G. M.; OSBORNE, C. K. et al: Multiple estrogen receptors assays in human breast cancer. Cancer Res., 43:413-416, 1983.
- 44- JENSEN, E. V. & JACOBSON, H. I.: Fate of steroid estrogens in target tissues. In: Pincus, G. & Voller, E.P. eds. Biological activities of steroids in relation to cancer. N. York, Academic Press, 1960, pp. 161-178.
- 45- JENSEN, E. V. & JACOBSON, H. I.: Basic guide to the mechanism of estrogen action. Recent Progress in Hormone Research, 18:387-414, 1962.
- 46- JENSEN, E. V.; DeSOMBRE, E. R. & JUNGBLUT, P. W.: Estrogen receptors in hormone-responsive tissues and tumors. In: WISSLER, R. W.; DAO, T. L. & WOOD, S. Jr. eds. Endogeneous factors influencing host tumor balance. University of Chicago Press, 1967, pp. 30-68.
- 47- JENSEN, E. V.; SUZUKI, T.; KAWASHIMA, T.; STUMPF, W. E.; JUNGBLUT, P. W. & De SOMBRE, E. R.: A two step mechanism for the interaction of estradiol with rat uterus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 59:632-638, 1968.
- 48- JENSEN, E. V.: The pattern of hormone-receptor

- interaction. In: Griffiths, K. & Pierrepoint, C. G. eds: Some aspects of the Aetiology and Biochemistry of Prostatic Cancer. Cardiff, Alpha Omega, 1970, pp. 154-169.
- 49- JENSEN, E. V.; BLOCK, G. E.; SMITH, S.; KYSER, K. & DE SOMBRE, E. R.: Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. Natl. Cancer Inst. Monogr., 34:55-79, 1971.
- 50- JENSEN, E. V. & De SOMBRE, E. R.: Mechanism of action of the females sex hormones. Ann. Rev. Biochem., 41:203-320, 1972.
- 51- JENSEN, E. V.; BLOCK, G. E.; SMITH, S. & DeSOMBRE, E. R. Hormonal dependency of breast cancer. Recent Results Cancer Res., 42:55-62, 1973.
- 52- JOHANSSON, H.; TERENIUS, I. & THOREN, L.: The binding of estradiol-17 Beta to human breast cancers and other tissues in vitro. Cancer Res., 40:692-698, 1970.
- 53- KAPLAN, G. & MEYER, P.: Non-parametric estimation from incomplete observations. J. Am. Stat. Assoc. 53:457-481, 1958.
- 54- KARNOFSKY, D. A.; ABELMANN, W. H.; KRAVER, L. F. et al.: The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma with particular reference to bronchogenic carcinoma. Cancer, 1:634-669, 1948.
- 55- KIANG, D. T.; FRENNING, D. H.; GOLDMAN, A. I. et al.: Estrogen receptors and responses to chemotherapy and hormonal therapy in advanced breast cancer. N.

- Engl. J. Med., 299(24):1330-1331, 1978.
- 56- KIANG, D. T.; KENNEDY, B. J. & SNOVER, R.: Biological and histological characteristics of simultaneous bilateral breast cancer. Lancet, ii: 1105-1107, 1980.
- 57- KING, R. J. B.; COWAN, D. M. & INMAN, D. R.: The uptake of 6,7-3H oestradiol by dimethylbenzanthracene-induced rat mammary tumours. J. Endocrinol., 32:83-90, 1965.
- 58- KING, R. J. B.; BARNES, D. M.; HAWKINS, R. A. & cols. Measurement of oestrogen receptors by five Institutions on Common tissue samples. In: R. J. B. King ed. Steroid Receptor Assay in Human Breast Tumors : Methodological and Clinical Aspects. Cardiff, Alpha Omega Publishing, 1979, pp. 7-15.
- 59- KINNE, D. W.; ASHIKARI, R.; BUTLER, A. et al.: Estrogen receptor protein in breast cancer as a prediction of recurrence. Cancer 47:2364-2367, 1981.
- 60- KLINGA, K.; KAUFMANN, M.; RUNNEBAUM, B. et al: Distribution of estrogen and progesterone receptors on primary and lymph nodes in individual patients with breast cancer. Oncology, 39:337-339, 1982.
- 61- KNIGHT, W. A. III; LIVINGSTON, R. B.; GREGORY, E. J. et al.: Estrogen receptors as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. Cancer Res., 37:4669-4671, 1977.
- 62- KOREMNMAN, S. G. & DUKES, B. A.: Specific estrogen binding by cytoplasm of human breast carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab., 30:630-645, 1970.

- 63- LAYNE, E.: Spectrophotometric and turbidimetric methods for measuring proteins. In: S. P. Colowick and N.O. Kaplan eds. Methods Enzymology Vol.3, New York, Academic Press, 1975, pp. 447-454.
- 64- LEE, E.T.: Statistical methods for survival data analysis. Belmont, California, Lifetime Learning Publications, 1980.
- 65- LEE, Y.T. N.: Variability of steroid receptors in multiple biopsies of breast cancer: effect of systemic therapy. Breast Cancer Research Treatment: 2:185-193, 1982.
- 66- LeCLERQ, G., HEUSON, J.C.; DEBOEL, M. & MATTHEIM, W. H.: Oestrogens receptors in breast cancer, a changing concept. Brit. Med. Journal, 1:185-189, 1975.
- 67- LeCLERQ, G. & HEUSON, J. C.: Quantitative aspects of estrogen receptors in relation to therapeutic response. In: Thompson, E.B. & Lippman, M. E. eds. Steroid receptors and the management of Cancer, Boca Raton: CRC Press, 1979, pp. 41-56.
- 68- LENZHOFER, R.; RAINER, H.; MOSER, K. et al.: Prognostic significance of estrogen receptors in breast cancer. In: Salmon, S & Jones, S.E. eds. Adjuvant therapy of cancer III, New York, Grune and Stratton, 1981, pp. 313-319.
- 69- LEUNG, B. S.; MOSELEY, H. S.; DAVENPORT, C.E. et al.: Estrogen receptor in prediction of clinical responses to endocrine ablation. In: McGuire, W. L., Carbone,

- P.P. & Volmer E.P. eds. Estrogen receptors in human breast cancer, New York, Raven Press, 1975, pp.107-129.
- 70- LIPPMAN, M.E.; ALLEGRA, J.C.; THOMPSON, E.B. et al:
The relation between estrogen receptors and response rate to cytotoxic chemotherapy in metastatic breast cancer. N. Engl. J. Med., 298(22):1223-1228, 1978.
- 71- LIPPMAN, M.E. & ALLEGRA, J. C. Estrogen receptor and endocrine therapy of breast cancer. N. Engl J. Med., 299 (17):930-934, 1978.
- 72- LIPPMAN, M.E. & ALLEGRA, J. C.: Quantitative estrogen receptor analyses: the response to endocrine and cytotoxic chemotherapy in human breast cancer and disease-free interval. Cancer, 46:2824-2821, 1980.
- 73- LOWRY, O.H.; ROSENBOUCH, N.J.; FARR, A.L. & RANDALL, R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem., 193:265-275, 1951.
- 74- LUFT, R. & OLIVECRONA, H.: Experiences with hypophysectomy in man. J. Neurosurg., 10:301-316, 1953.
- 75- MANSOUR, E. G.; GRAY, R.; SHATILA, A. H. et al.: Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer. N. Engl. J. Med., 320: 485-490, 1989.
- 76- MAASS, H.; ENGEL, B.; HOHMEISTER, H. et al: Estrogen receptors in human breast cancer tissue. Am. J. Obstet. Gynecol., 113:377-382, 1972.
- 77- MAASS, H. & TRAMS, G.: Oestrogen receptors in human

- breast cancer tissue. In: Davis, W. & Maltoni, C. eds. Proceedings 5th International Symposium on the Biological Characterization of Human Tumors, Bologna, Amsterdam-Excerpta Medica Foundation, 1973, pp.203-207.
- 78- MAASS, H. & JONAT, W.: The current state of clinical relevance of receptor determination in breast cancer. In: Wittliff, J. & Dapunt, O. eds. Steroid receptors and Hormone Dependent Neoplasia. New York, Masson Publishing, 1980, pp. 257-283.
- 79- MAYNARD, P.V.; BLAMEY, R.W.; ELSTON, C.W. et al.: Estrogen receptor assay in primary breast cancer and early recurrence of the disease. Cancer Res., 38: 4292-4295, 1978.
- 80- McCARTY, K.S. Jr.; BARTON, T.K.; FETTER, B.F. et al.: Correlation of estrogen and progesterone receptors with histologic differentiation in mammary carcinoma. Cancer, 44:2851-2858, 1980.
- 81- McGUIRE, W.L.; CHAMNESS, G.C. & SHEPERD, R.E.: Molecular effects of hormones in breast cancer. Estrogen Receptor Life Sciences, 14:19-33, 1974.
- 82- McGUIRE, W.L.:Current status of estrogen receptors in human breast cancer. Cancer, 36:638-644, 1975.
- 83- McGUIRE, W.L.; CARBONE, P.P. & WOLLMER, E.P. eds. Estrogen Receptors in Human Breast Cancer. New York, Raven Press, 1975.
- 84- Mc GUIRE, W.L.; PEARSON, O.H. & SEGALOFF, A.: Predicting

- hormone responsiveness in human breast cancer. In: Mc Guire, W. L., Carbone, P.P. & Vollmer, E.P. eds. Estrogen receptors in Human Breast Cancer. N.York, Raven Press, 1975, pp 17-30.
- 85- McGUIRE, W. L.; DeLa GARZA, M. & CHAMNESS, G. C.: Evaluation of estrogen receptor assays in human breast cancer tissue. Cancer Res., 37:637-639, 1977.
- 86- McGUIRE, W.L.; HORWITZ, K.B., PEARSON, O.H. & SEGALOFF A.: Current status of estrogen and progesterone receptor in breast cancer. Cancer, 39:2934-2947, 1977.
- 87- McGUIRE, W.L.: Steroid receptors in human breast cancer. Cancer Res., 38:4289-4291, 1978.
- 88- McGUIRE, W.L.: The usefulness of steroid hormone receptors in the management of primary and advanced breast cancer. In: Mouridsen, H.T. & Palshoff, T. ed. Breast Cancer Experimental and Clinical Aspects, New York, Pergamon Press, 1980, pp 39-43.
- 89- MEANS, A.R. & HAMILTON, T.H.: Early estrogen action: concomitant stimulations within 2 minutes of nuclear RNA synthesis and uptake of RNA precursor by the uterus. Proceedings of the National Academy of Sciences, 54:1594-1598, 1966.
- 90- MEYER, J.S.; RAO, B.R.; STEVENS, S.C. & WHITE, W.L.: Low incidence of estrogen receptor in breast carcinomas with rapid rates of cellular replication. Cancer, 40: 2290-2298, 1977.

- 91- MILLIS, R.R.: Correlation of hormones receptors with pathological features in human breast cancer. Cancer, 46:2869-2871, 1980.
- 92- MOBBS, B.G.: The uptake of tritiated oestradiol by dimethylbenzanthracene - induced mammary tumours of the rat. J. Endocrinol., 36:409-414, 1966.
- 93- MOHLA, S. & ANDERSON, W.A.: Role of steroid hormones in mammary cancer. In: Sharma, R. K. & Criss, W. E. eds. Endocrine Control in Neoplasia. New York, Raven Press, 1978, pp. 315-332.
- 94- NAGAI, R.; KATAOKA, M.; KOBAYASHI, S. et al.: Estrogen and progesterone receptors in human breast cancer with concomitant assay of plasma 17-estradiol, progesterone and prolactin levels. Cancer Res., 39:1835-1840, 1979.
- 95- NATHANSON, I. T.: Clinical investigative experience with steroid hormones in breast cancer. Cancer, 5:754-762, 1952.
- 96- NICHOLSON, R. I.; GRIFFITHS, K.; BLAMEY, R. W. et al.: Estrogen receptors and breast cancer. Environmental Health Perspectives, 38:143-146, 1981.
- 97- O'MALLEY, B. W. & SCHRADER, W. T.: The receptors of Steroid hormones. Scientific American, 234:32-43, 1976.
- 98- PEARLMAN, W.H.; DE HERTOOGH, R.; LAUMAS, K.R. & PEARLMAN, M.R.J.: Metabolism and tissue uptake of estrogen in women with advanced carcinoma of the breast. Clin. Endocrinol. Metab., 29:707-720, 1969.

- 99- PEARSON, O. H.; RAY, B. S.; HARROLD, C. C. et al.:
Hypophysectomy in treatment of advanced cancer. J. Am. Med. Assoc., 161:17-21, 1956.
- 100-PETO, R.; PIKE, M. C.; ARMITAGE, P.; BRESLOW, N. E.; COX, P. R. et al.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II - Analysis and examples. Br. J. Cancer, 35:1-39, 1980.
- 101-PINOTTI J. A. & PISANI, R. C. B.: Receptores de Estrógeno. In: PINOTTI, J. A. ed : Diagnóstico en Mastología, S. Paulo, Editora Manole, 1980, pp. 167-176.
- 102- PINOTTI, J. A.; TEIXEIRA, L. C. & PISANI, R. C.B.: Estrogen receptors in benign and malignant breast disease. New Frontiers in Mammary Pathology, Boston, USA, 1986, 157-172.
- 103-PINOTTI, J. A.; TEIXEIRA, L. C.; PISANI, R.C.B. et al.: Tamoxifeno usado secuencialmente o en combinacion con quimioterapia en el tratamiento coadjuvante del cancer de mama. In: Simposium Latino Americano sobre tratamiento anti hormonal del cancer de mama. A. P. American Public, Argentina, 1986, 75-81.
- 104-PINOTTI J. A.; TEIXEIRA, L. C.; PISANI, R. C. B. & BASTOS, S. R.: Estrogen-receptors in breast cancer- Therapeutic response to the treatment of recurrences. Int. J. Gynecol. Obstet., 25:127-131, 1987.
- 105-PINOTTI, J. A.; TEIXEIRA, L. C.; PISANI, R.C.B. & BASTOS

- S.R.: Estrogen-receptors and breast cancer prognosis. Breast Diseases Senologia, 2(2):71-74, 1987.
- 106-ROSEN, P. P.; MENENDEZ-BOTET, C. J.; SENIE, R. T. et al: Estrogen receptor protein and histopathology of human mammary carcinoma. In: McGuire, W. L., ed. Hormones Receptors and Breast Cancer New York, Raven Press, 1978, pp. 71-83.
- 107-SAEZ, S.; MARTIN, P. M. & CHOUVET, C. D.: Estradiol and progesterone receptor levels in relation to plasma estrogen and progesterone levels. Cancer Res., 38:3468-3473, 1978.
- 108-SAKAI, F. & SAEZ, S.: Existence of receptors bound to endogeneous estradiol in breast cancers of premenopausal and postmenopausal women. Steroids, 22:99-110, 1976.
- 109-SANDER, S.: The in vitro uptake of estradiol in biopsies from 25 breast cancer patients. Acta Pathol. Microbiol. Scand., 74:301-302, 1968.
- 110-SCATACHARD, G.: The attractions of proteins for small molecules and ions. Ann. N. Y. Acad. Sci., 51:660-672, 1949.
- 111-SAVLOV, E.; WITTLIFF, J. L.; HILF, R. & HALL, T. C.: Correlations between certain biochemical properties of breast cancer and response to therapy: A preliminary report. Cancer, 33:303-309, 1974.
- 112-SHERMAN, M. R.; TUAZON, F. E. B. & MILLER, L. K.: Estrogen receptor cleavage and plasminogen activation

- by enzyme in human breast tumor cytosol. Endocrinology, 106(6):1715-1720, 1980.
- 113-SMITHERS, D. W.: Cancer of the breast and the menopause. Journal of the Faculty of Radiology (London) 4:89, 1952.
- 114-TAYLOR, R. E.; POWLES, T.J., HUMPHREY, J. et al: Effects of endocrine therapy on steroid receptor content of breast cancer. Brit. J. Cancer, 45:80-85, 1982.
- 115-TAYLOR, S. G.: Endocrine ablation in disseminated mammary carcinoma. Surg. Gynecol. and Obstet., 68:452, 1962.
- 116-TEIXEIRA, L. C.; PISANI, R. C. & PINOTTI, J. A.: Antiestrogenoterapia adjuvante no tratamento do câncer mamário. Resultados preliminares. Rev. Ginec. Obst. Bras. 3(2):367-371, 1980.
- 117-TEIXEIRA, L. C.; PINOTTI, J. A. & PISANI, R. C. B.: Anti-estrogenoterapia coadjuvante: resultados preliminares de um estudo comparativo com quimioterapia. Rev. Esp. Obstet. Gynecol., 40:72-77, 1981.
- 118-TEIXEIRA, L. C. & PINOTTI, J. A.: Quimioterapia no câncer da mama. In: HALBE, H. W. Tratado de Ginecologia. São Paulo, Ed. Roca, 1987, pp. 1461-1465.
- 119-TILLEY, W. D.; KEIGHTLEY, D. D. & CANT, E. L.: Intensive variation of oestrogen receptors in human breast cancer. Brit. J. Cancer, 38:544-546, 1978.
- 120-THEVE, N. O.; CARLSTROM, K.; GUSTAVSSEN, J. A. et al: Oestrogens receptors and peripheral serum levels of

- oestradiol-17 in patients with mammary carcinoma. Eur. J. Cancer, 14:1337-1340, 1978.
- 121-THORPE, S. M.; ROSE, C.; PEDERSEN, B. V. & RASMUSSEN, B. B.: Estrogen and progesterone receptor profile patterns in primary breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment, 3:103-110, 1983.
- 122-THORSEN, T.: Association of plasminogen activator activity and steroid receptors in human breast cancer. Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 18(2):129, 1982.
- 123-TNM: Classification of malignant tumors. Harmer, M. ed. UICC Publication, 3 ed. Geneve, 1982, pp.47-53.
- 124-TOFT, D. O. & GORSKI, J.: A receptor molecule for estrogens: Isolation from the rat uterus and preliminary characterization. Proceedings of the National Academy of Sciences, 55:1574-1581, 1966.
- 125- WILKING, N; RUTQVIST, L.E.; NORDENSKJOLD, B. & SKOOG, L.: Steroid receptor levels in breast cancer. Relationships with age and menopausal status. Acta Oncol., 28:807-810,1989.
- 126-WILLIAMS, M. R. et al.: Letters to the editor: oestrogen receptors in primary breast cancer. Br. J. Cancer, 51:907, 1985.
- 127-WITTLIFF, J.L.; HILF, R.; BROOKS, T. Jr. et al: Specific estrogen binding capacity of the cytoplasmic receptor in normal and neoplastic breast tissues of humans. Cancer Res., 32: 1983

1992, 1971.

128-ZAVA, D.T.; HARRINGTON, N.Y. & McGUIRE, W.L.: Nuclear
estrogen receptor in adult rat uterus: A new exchange
assay. Biochem., 15:4292-4297, 1976.