

Obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych w komórkach raka piersi stanowi bardzo silny i użyteczny czynnik predykcyjny. Ponieważ odsetek odpowiedzi na leczenie hormonalne jest ściśle związany z zawartością receptorów estrogenowych i progesteronowych w raku piersi, ocena profilu ekspresji receptorów pozwala na przewidzenie reakcji raka piersi na leczenie hormonalne.

Obecność tych receptorów jest słabym czynnikiem rokowniczym. Istotny statystycznie, korzystny wpływ rokowniczy ekspresji receptorów progesteronowych i estrogenowych można wykazać tylko w badaniach obejmujących bardzo dużą liczbę chorych. W badaniach małej i średniej skali, wpływu ER i PR na rokowanie nie można wykazać lub jest on słaby.

Do niedawna uważano, że działanie estrogenów jest związane z działaniem tylko jednego receptora estrogenowego. Jednakże w 1996 r. odkryto drugi receptor estrogenowy, który nazwano receptorem estrogenowym beta. W celu uniknięcia pomyłek, pierwszy receptor estrogenowy, dobrze poznany i scharakteryzowany, opisany pierwotnie w latach 60. XX w., nazwano receptorem estrogenowym alfa. Receptor estrogenowy beta jest kodowany przez inny gen niż receptor estrogenowy alfa.

Również receptor progesteronowy występuje u ludzi w postaci dwóch izoform: receptora progesteronowego A i receptora progesteronowego B. Oba białka są kodowane przez ten sam gen, ale do jego transkrypcji wykorzystywane są różne promotory. Strukturalnie oba białka są podobne. Różnią się tylko ilością aminokwasów.

Do oceny zawartości receptorów estrogenowego i progesteronowego w komórkach raka piersi, wykorzystuje się współcześnie 3 metody: test wiązania ligandu, test immunoenzymatyczny i testy immunocytohistochemiczne. Przy noszą one zbieżne wyniki.

Słowa kluczowe: receptor estrogenowy, receptor progesteronowy, rak piersi.

Receptory estrogenowe i progesteronowe w raku piersi – współczesny stan wiedzy

Estrogen and progesterone receptors in breast cancer – the current state of knowledge

Janusz Piekarski

Klinika Chirurgii Onkologicznej, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Historia

Pierwszym badaczem, który zasugerował, że rak piersi jest nowotworem hormonozależnym, był Schinzinger. Miało to miejsce w 1889 r. [1]. Hipotezę Schinzingera potwierdził 7 lat później Beatson, wykonując obustronne usunięcie jajników u kobiety przed menopauzą z nieoperacyjną wznową raka piersi. Po upływie 8 mies. od zabiegu autor stwierdził u chorej całkowitą zanik tkanki nowotworowej [2]. Zaobserwowany związek między czynnością jajników a przebiegiem raka piersi stanowił punkt wyjścia do dalszych badań, które nabrały tempa po wyizolowaniu estrogenów z płynu pęcherzykowego jajników przez Allena w 1923 r. [3]. Przełom w badaniach nad hormonozależnością nastąpił w latach 60. XX w., kiedy opisano mechanizm łączenia estradiolu i progesteronu ze swoistymi receptorowymi białkami cytoplazmatycznymi w komórkach. Dalsze badania nad receptorem estrogenowym potwierdziły, że oprócz udziału w fizjologicznych przemianach zachodzących w czasie rozwoju i różnicowania gruczołu piersiowego, pełni on również kluczową rolę w mechanizmie zależności hormonalnej raka piersi [4–9].

Mechanizm działania receptorów

W świetle współczesnej wiedzy estrogeny dostają się do wnętrza komórki na drodze dyfuzji. W komórce estrogeny łączą się z receptorem estrogenowym. Po połączeniu receptora z ligandem (estrogenem) konformacja receptora ulega zmianie, co umożliwia mu połączenie się ze specyficznymi sekwencjami DNA, nazywanymi *elementami odpowiedzi* na estrogen (*Estrogen Response Elements* – EREs). Jednocześnie dochodzi do rekrutacji koaktywatorów i czynników transkrypcyjnych, co z kolei prowadzi do powstania aktywnego kompleksu transkrypcyjnego i wzmocnienia transkrypcji genu docelowego [10].

Estrogen, wiążąc się ze swoim receptorem, indukuje także syntezę receptora progesteronowego [11]. W związku z tym produkcja receptora progesteronowego jest uzależniona od obecności i prawidłowego działania receptora estrogenowego. Przyjmuje się, że obecność receptora progesteronowego jest miernikiem niezaburzonej czynności receptora estrogenowego, a ocena ekspresji receptora progesteronowego stanowi pośrednią ocenę mechanizmów odpowiedzi na estrogen [12]. Dlatego też ocena ekspresji receptora progesteronowego zwiększa wartość predykcyjną oceny receptora estrogenowego [13, 14]. Potwierdzeniem zależności syntezy receptora progesteronowego od prawidłowego działania receptora estrogenowego jest fakt, iż ok. 50 proc. raków piersi wykazuje ekspresję zarówno receptora estrogenowego, jak i receptora progesteronowego, podczas gdy ekspresję samego receptora progesteronowego wykazuje tylko 1–12 proc. raków piersi [15].

The expression of estrogen and progesterone receptors provides strong and useful predictive factors. As the response to hormonal treatment is closely related to the content of estrogen and progesterone receptors in breast cancer, an assessment of the expression of these receptors allows us to predict the response of the cancer cells to hormonal treatment.

The expression of estrogen and progesterone receptors is a weak prognostic factor. Statistically significant, positive prognostic effects of estrogen and progesterone receptor expression can only be shown in studies with large numbers of cases. In small or medium scale studies, the prognostic influence of the expression of estrogen and progesterone receptors is weak or absent. For almost four decades, the action of estrogens was attributed to one receptor. However, in 1996, a new estrogen receptor, estrogen receptor beta, was discovered. The first, well known and well characterized receptor, described five decades ago, was defined as estrogen receptor alpha. Estrogen receptor beta is encoded by a different gene to estrogen receptor alpha.

The progesterone receptor also has two isoforms: A and B. Both progesterone receptors are encoded by the same gene, but different promoters are used for its transcription. The structure of both proteins is very similar.

Nowadays, three methods are used for the assessment of the expression of steroid receptor content in breast cancers: the Ligand Binding Assay (LBA), Enzyme Immuno Assay (EIA) and Immuno Histo/Cytochemical Assay (IHA/ICA). The results of assessments performed with the use of these methods are similar.

Key words: estrogen receptor, progesterone receptor, breast cancer.

Fenotypy ER/PR raka piersi

Odsetek raków wykazujących ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych jest zróżnicowany i zależy m.in. od stanu zaawansowania badanych raków piersi, wieku chorych, stanu menopauzalnego oraz od zastosowanych metod badawczych [16, 17]. Odsetek pierwotnych raków ER-dodatnich waha się od ok. 40 do ponad 80 proc. [15, 18–26]. Odsetek pierwotnych raków PR-dodatnich waha się od ok. 35 do ponad 80 proc. [15, 17, 18, 20, 25–28]. Wyniki oceny zawartości receptorów ER i PR można przedstawić w postaci jakościowej (obecność/brak) lub w postaci ilościowej (stężenie). Za raki wykazujące obecność receptora ER i/lub PR wg EORTC uznaje się te raki, w których stężenie poszczególnych białek receptorowych przekracza 10 fmol/mg białka [15].

Każdy rak piersi może zostać sklasyfikowany w oparciu o występowanie lub brak receptorów estrogenowych i progesteronowych w jego komórkach. Na tej podstawie można wyróżnić 4 fenotypy raka piersi: raki ER+/PR+/, raki ER+/PR-/, raki ER-/PR+/ oraz raki ER-/PR-/. Rozkład fenotypów ER/PR u chorych na raka piersi określony przez EORTC Receptor and Biomarker Group (RGB) był następujący: u kobiet przed menopauzą raki ER-/PR-/ stanowiły 22 proc., a kobiet po menopauzie 23 proc. wszystkich badanych raków; raki ER-/PR+/ stanowiły u kobiet przed menopauzą 12 proc., a po menopauzie 1 proc.; raki ER+/PR-/ stanowiły u kobiet przed menopauzą 13 proc., a po menopauzie 35 proc.; raki ER+/PR+/ stanowiły u kobiet przed menopauzą 52 proc., a po menopauzie 41 proc. wszystkich badanych raków piersi [15].

Znaczenie predykcyjne receptorów estrogenowych i progesteronowych

Autorzy są zgodni, że ekspresja receptora estrogenowego i progesteronowego stanowi bardzo silny i użyteczny czynnik predykcyjny. Ponieważ odsetek odpowiedzi na leczenie hormonalne jest ściśle związany z zawartością receptorów ER i PR w raku piersi, ocena profilu ekspresji receptorów i kwalifikacja do jednego z opisanych wcześniej fenotypów pozwala na przewidzenie reakcji raka piersi na leczenie hormonalne [15, 29–43]. Im wyższa zawartość ER i PR w raku piersi, tym większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na hormonoterapię [44–49]. U chorych na zaawansowanego raka piersi, sklasyfikowanego jako rak ER-/PR-/, odsetek odpowiedzi na leczenie hormonalne wynosi <10 proc., u chorych ER-/PR+/ – 32 proc., u chorych ER+/PR-/ – 40 proc., a u chorych ER+/PR+/ – 73 proc. [15].

Pomimo ustalonego, silnego związku między ekspresją receptorów ER i PR a odpowiedzią na leczenie hormonalne, do 50 proc. raków piersi wykazujących ekspresję receptora ER nie odpowiada na zastosowane leczenie anty-estrogenami [15, 50]. Za brak odpowiedzi na leczenie mogą odpowiadać mutacje genu *ER*, które prowadzą do powstawania zmienionych strukturalnie postaci białka receptorowego. Te postaci receptora estrogenowego mogą być wykrywane metodami laboratoryjnymi, ale są one nieczynne biologicznie [51–56]. Ostatnio stwierdzono także, że za odporność na leczenie tamoksyfenem może odpowiadać również zaburzenie równowagi izoform receptora progesteronowego [57, 58].

Współzależności między ekspresją receptorów estrogenowych i progesteronowych a innymi czynnikami klinicznymi i patologicznymi

Przede wszystkim występowanie ekspresji receptora estrogenowego pozostaje w związku z występowaniem ekspresji receptora progesteronowego [18, 59]. Jest to związek oczywisty, jeżeli weźmie się pod uwagę zależność syntezy receptora progesteronowego od obecności receptora estrogenowego.

Występowanie ekspresji ER i PR jest związane z typem histologicznym raka piersi. W rakach rdzeniastych, apokrylnych i metaplastycznych ekspresję receptora estrogenowego stwierdza się rzadko. Z kolei raki zrazikowe i cewkowe cechuje duża częstość występowania receptora estrogenowego

i progesteronowego. W tych typach raków receptory występują w większym odsetku przypadków niż w rakach przewodowych [17, 21, 23, 33, 60-68]. Występowanie ekspresji receptora estrogenowego w raku piersi pozostaje w silnym odwrotnym związku ze stopniem jego złośliwości histologicznej (G) i z nasileniem proliferacji [17, 59, 62, 69-74]. Takie same zależności wykazano w odniesieniu do receptora progesteronowego [17, 62].

Autorzy są zgodni, że występowanie ekspresji receptora estrogenowego pozostaje w odwrotnym związku z wielkością guza pierwotnego [17, 18, 75, 76]. Podobny związek opisano dla receptora progesteronowego [18, 75, 77], choć nie wszyscy autorzy to potwierdzają [78]. Podobnie nie ma zgodności co do występowania odwrotnego związku między ekspresją ER i PR a występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych pachowych [17, 63, 75].

Ekspresja receptora estrogenowego pozostaje także w związku z wiekiem i stanem menopauzalnym. Ekspresja ER jest częściej wykrywana w rakach piersi u kobiet starszych niż młodszych [21, 62] i częściej u kobiet po menopauzie niż przed menopauzą [15,26]. Uważa się, że wysokie stężenia endogennego estradiolu występujące u kobiet młodych/przed menopauzą powodują bardzo duże wysycenie receptorów estrogenowych, a w konsekwencji stężenie wolnych receptorów estrogenowych (wykrywanych metodami laboratoryjnymi) jest mniejsze niż u kobiet starszych (po menopauzie) [21, 79].

Zależności ekspresji receptora progesteronowego od wieku i stanu menopauzalnego jest inna. Nasilenie ekspresji receptora progesteronowego wzrasta do ok. 45. roku życia, prawdopodobnie pod wpływem nasilonego wiązania receptora estrogenowego z estradiolem i w konsekwencji zwiększonej syntezy receptora progesteronowego. Następnie nasilenie ekspresji PR spada w okresie okołomenopauzalnym, wraz ze spadkiem stężenia endogennego estradiolu, po czym powoli narasta u kobiet po menopauzie, prawdopodobnie w związku z produkcją estrogenów w tkance tłuszczowej [21].

Ekspresja receptorów estrogenowych i progesteronowych a stopień zaawansowania choroby

Ekspresja receptorów ER i PR nie jest stała i zmienia się wraz z postępem choroby [80]. Zazwyczaj liczba komórek wykazujących ekspresję receptorów ER i/lub PR stopniowo spada wraz z postępem choroby [81, 82]. Najlepszym przykładem takiego związku jest opisany wcześniej odwrotny związek między ekspresją ER a wielkością guza pierwotnego. Profil receptorów (ER/PR) w przerzutach do regionalnych węzłów chłonnych jest względnie stabilny, to znaczy różnice ekspresji ER i PR między guzem pierwotnym i przerzutami nie są duże [22, 83]. Znaczne różnice występują natomiast między zawartością receptorów w guzie pierwotnym a zawartością receptorów w przerzutach odległych [80, 83, 84]. Branković-Magić i wsp. [80] stwierdziła, że taki sam profil ER/PR w ognisku pierwotnym i w przerzutach odległych raka piersi występował tylko w 26 przypadków. Wpływ na zmianę profilu receptorów ma czas i miejsce wystąpienia przerzutów [83, 85-89]. Różnice między zawartością ER w ognisku pierwotnym a jego zawartością w przerzucie są

większe, gdy przerzut ma charakter metachroniczny, niż gdy występuje synchronicznie [90]. Uważa się, że najsilniejszy wpływ na zmianę profilu receptorów ma zastosowane leczenie hormonalne [80]. Zastosowanie leków antyestrogenowych wybiórczo hamuje rozwój klonów ER+/i lub PR+/i, prowadząc do zmiany proporcji klonów w obrębie nowotworu na korzyść klonów niewrażliwych na leczenie antyestrogenowe [21, 91]. Nie jest to jednak jedyny mechanizm prowadzący do zmiany profilu receptorów w przerzutach, ponieważ zawartość ER i PR w przerzutach raka piersi jest mniejsza niż w guzie pierwotnym również u chorych, u których nie stosowano leczenia hormonalnego [86]. Uważa się, że za zmianę profilu receptorów zachodzącą w czasie progresji choroby odpowiadają również zmiany fenotypowe w samej komórce raka piersi [92].

Zawartość receptorów ER i PR w raku piersi a rokowanie

Autorzy są zgodni, że rokowanie chorych, których raki wykazują ekspresję receptora estrogenowego i/lub progesteronowego, jest lepsze niż chorych, których raki nie wykazują takiej ekspresji [27, 30, 84, 93-104]. Jednakże zdania na temat wartości stanu receptorów estrogenowych i progesteronowych jako czynników rokowniczych są podzielone. Wielu autorów wykazało, że mierniki (czas, odsetek) przeżycia wolnego od choroby [18, 20, 69, 105-110] i przeżycia całkowitego [27, 105-111] istotnie się różnią między chorymi, których raki wykazują ekspresję receptora estrogenowego, a chorymi, których raki nie wykazują takiej ekspresji. Niektórzy stwierdzili również, że stan receptora estrogenowego jest niezależnym czynnikiem rokowniczym dla przeżyć bez choroby [19, 47, 112] oraz dla przeżyć całkowitych [19, 47]. Jednakże wartość ER jako niezależnego czynnika rokowniczego jest przez podważana [113-116]. Wielu autorów podkreśla, że wartość ER jako czynnika rokowniczego jest większa, gdy rozpatruje się jego wpływ łącznie z innymi czynnikami [59, 117].

O wiele mniej badań poświęcono wartości receptora progesteronowego jako czynnika rokowniczego. Zdania na temat jego wartości są podzielone. Niektórzy wskazują, że stan receptora progesteronowego jest czynnikiem rokowniczym zarówno dla przeżyć bez choroby [18, 20, 118], jak i dla przeżyć całkowitych [27]. Inni podważają jego wartość, twierdząc, że PR nie ma wartości rokowniczej [24, 25] lub że jest ona niewielka [111, 113].

Występowanie ekspresji receptorów ER i PR jest związane z mniej agresywnym przebiegiem klinicznym raka piersi [19, 95, 96, 119]. Jednakże sugeruje się, że korzystny wpływ występowania ekspresji ER i PR może być krótkotrwały. Hilsenbeck i wsp. [120] zaobserwowali, że korzystny wpływ rokowniczy ekspresji ER i PR utrzymuje się tylko przez pierwsze 3 lata obserwacji po leczeniu, a następnie zanika.

Analizując poszczególne badania nad wpływem rokowniczym ER i PR, można dojść do wniosku, że ekspresja tych receptorów jest słabym czynnikiem rokowniczym. Istotny statystycznie, korzystny wpływ rokowniczy ekspresji receptorów progesteronowych i estrogenowych można wykazać tylko w badaniach obejmujących bardzo duże grupy chorych. W badaniach małej i średniej skali nie można wyka-

zać wpływu ER i PR na rokowanie lub jest on bardzo słaby. Zróżnicowanie wielkości badanych grup chorych leży u podstaw rozbieżności uzyskiwanych wyników.

Metody oceny ekspresji receptora estrogenowego i receptora progesteronowego

Obecnie do oceny zawartości receptorów estrogenowego i progesteronowego w komórkach raka piersi wykorzystuje się 3 metody: test wiązania ligandu, test immunoenzymatyczny i testy immunocytohistochemiczne [15]. Badania biochemiczne i immunocytohistochemiczne przynoszą zbieżne informacje. Zgodność uzyskiwanych wyników waha się od 60 do blisko 90 proc. [15, 17, 33, 38, 62, 105, 113, 121–150]. Metoda immunohistochemiczna jest metodą najprostszą i szeroko dostępną, można ją stosować do badań tkanek utrwalonych w parafinie oraz, w odróżnieniu od metod biochemicznych, badanie można przeprowadzić na małej objętości tkanki [15, 151]. Co najważniejsze, wyniki oceny zawartości receptorów ER i PR metodami immunocytohistochemicznymi pozostają w silniejszym związku z rokowaniem (przeżycia całkowite i przeżycia wolne od choroby) niż wyniki uzyskane metodami biochemicznymi [17, 24, 27, 32, 40, 94, 105, 127, 152–154]. Dlatego też niektórzy uważają ocenę immunohistochemiczną, mimo jej wad (przede wszystkim brak standaryzacji), za lepsze narzędzie kliniczne niż metody biochemiczne [38, 40, 155–160].

Receptory estrogenowe alfa i beta

Do niedawna uważano, że działanie estrogenów jest związane z działaniem tylko jednego receptora estrogenowego [161]. W 1996 r. odkryto drugi receptor estrogenowy, który nazwano ER-beta [162, 163]. W celu uniknięcia pomyłek pierwszy receptor estrogenowy, dobrze poznany i scharakteryzowany [161], opisany pierwotnie w latach 60. XX w., nazwano receptorem ER-alfa. Receptor ER β jest kodowany przez inny gen niż receptor ER α [162]. Oba receptory są białkami: ER α składa się z 595 aminokwasów a ER β z 485 aminokwasów. Oba receptory składają się z 6 podobnych domen czynnościowych, w tym z domeny wiążącej ligand i domeny wiążącej się z DNA [10, 164–167]. Jednakże ekspresja ER β może regulować inny zestaw genów niż ekspresja ER α [168]. Oba receptory estrogenowe występują w różnych proporcjach w różnych narządach. ER α występuje przede wszystkim w macicy i wątrobie, ER β występuje w gruczole krokowym, w jajniku, płucach, nerkach i przewodzie pokarmowym. W gruczole piersiowym i w ośrodkowym układzie nerwowym stwierdzono współwystępowanie obu postaci receptorów [10, 165]. Koekspresję obu postaci receptora estrogenowego stwierdzono również w raku piersi [49, 169, 170]. Dotychczas wiedza na temat znaczenia predykcyjnego i rokowniczego receptora estrogenowego beta jest ograniczona, a wyniki prac są często sprzeczne [49, 170–172]. Z klinicznego punktu widzenia niezwykle ważne są wyniki badania Fuqua i wsp. [169], którzy wykazali, że ekspresja ER β nie przynosi fałszywie dodatnich wyników oceny ekspresji ER α , a zatem ekspresja ER β może stanowić oddzielny marker, dostarczający dodatkowych informacji o biologii raka piersi. Wszystkie informacje, które w czasie ostatnich dekad uzyskano na temat receptora estrogenowego, dotyczą w rzeczywistości receptora estrogenowego alfa.

Izoformy receptora progesteronowego A i B

Również receptor progesteronowy występuje u ludzi w postaci dwóch izoform: PR-A i PR-B. Oba białka są kodowane przez ten sam gen, ale do jego transkrypcji wykorzystywane są różne promotory [11, 173–175]. Strukturalnie oba białka są podobne. Różnią się tylko ilością aminokwasów. Izoforma PR-B posiada dodatkowo 164 aminokwasy dołączone na N-końcu izoformy PR-A [176, 177]. Obie izoformy receptora wiążą się progestynami i współdziałają z PREs (*Progesterone Response Elements* – elementami odpowiedzi na progesteron) [178]. Jednakże izoformy RP stanowią różne czynnościowo czynniki transkrypcyjne [179], posiadające różne geny docelowe i w związku z tym wywołują różne skutki fizjologiczne [178, 180]. Uważa się, że zrównoważona ekspresja obu izoform PR ma podstawowe znaczenie dla odpowiedzi na progesteron w tkankach, np. w czasie cyklu miesięczkowego [181–184].

Rutynowo stosowane metody oznaczania zawartości receptora progesteronowego w tkankach, biochemiczne i immunohistochemiczne, nie pozwalały dotychczas na odróżnienie izoform receptora progesteronowego. Dlatego też wszystkie zamieszczone w tej pracy dane kliniczno-patologiczne na temat receptora progesteronowego odnoszą się do łącznej ekspresji obu izoform PR. Badania nad izoformami receptora progesteronowego rozpoczęto niedawno i dlatego pula informacji klinicznych na ich temat jest skąpa [185–191]. Informacje te należy traktować jako informacje wstępne, które wymagają weryfikacji w dalszych badaniach.

Badania, w których opisano niekorzystny wpływ izoformy PR-A, przedstawili w 2004 r. Hopp i wsp. [57]. Autorzy zauważyli, że występowanie izoform A i B jest ze sobą związane. Jednocześnie ekspresja obu izoform jest związana ze współwystępowaniem ER. Utrata równowagi izoform A/B na korzyść izoformy A wiąże się z utratą wrażliwości raka na leczenie tamoksifenem. Chore, w których rakach występowała ekspresja receptora progesteronowego, ale stosunek PR-A:PR-B był wysoki, cechowały się blisko 3-krotnie wyższym ryzykiem nawrotu choroby niż kobiety, u których stosunek PR-A:PR-B był niski. Stwierdzono, że u kobiet leczonych tamoksifenem stosunek PR-A:PR-B był niezależnym czynnikiem rokowniczym dla czasu przeżycia bez choroby [57]. Jednocześnie stwierdzono, że na wzrost PR-A:PR-B ma wpływ przede wszystkim wzrost ekspresji PR-A, a nie zmniejszenie ekspresji PR-B. Nadmiar PR-A stwierdzono w 39 proc. badanych raków piersi, w których występowała ekspresja receptora progesteronowego [57].

W świetle współczesnej wiedzy izoforma PR-B jest aktywatorem transkrypcji niektórych promotorów w komórkach, w których aktywność izoformy PR-A jest niska. PR-A natomiast hamuje aktywność PR-B i zaburza czynność receptora estrogenowego [173, 176, 192, 193]. Czynnościowo PR-A ma charakter dominujący nad PR-B [58]. Przypuszcza się również, że PR-A aktywuje geny odpowiedzialne za agresywny przebieg kliniczny raka piersi [58]. Obserwacje Hopp i wsp. [57], że u chorych, których raki cechowała wysoka ekspresja izoformy A (PR-A), szybciej dochodziło do nawrotów niż u chorych, u których dominowała izoforma B, potwierdzili inni autorzy [58].

Piśmiennictwo

- Schinzinger A. *Über carcinoma mammae. Bericht über die Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Kongressbeilage zum Centralblatt für Chirurgie* 1889; 29: 55. W: Bland KI, Copeland EM. *The Breast*, WB Saunders Company, Philadelphia, 1991.
- Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; ii: 104-7.
- Allen E, Doisy EA. An ovarian hormone. Preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. *JAMA* 1923; 81: 891-21.
- Jensen EV. *Proc Intl Congr Biochem, Vienna 1958*. London, Pergamon Press. 1960.
- Toft D, Gorski J. A receptor molecule for estrogens: isolation from the rat uterus and preliminary characterization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1966; 55: 1574-81.
- Jensen EV, Suzuki T, Kawashima T, et al. A two-step mechanism for the interaction of estradiol with rat uterus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1968; 59: 632-8.
- Jensen EV, Block GE, Smith S, et al. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. *Natl Cancer Inst Monogr* 1971; 34: 55-70.
- Jensen EV. Steroid receptors in breast cancer: historical perspective. *Cancer* 1980; 46 (12 suppl.): 2759-61.
- Korenman SG, Dukes BA. Specific estrogen binding by the cytoplasm for human breast carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 30: 639-45.
- Vashist A, Studd JW. Molecular mechanisms of oestrogen – the gynaecologists' viewpoint. *Eur J Cancer* 2000; 36 suppl. 4: S14-5.
- Kastner P, Krust A, Turcotte B, et al. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J* 1990; 9: 1603-14.
- Branković-Magić M, Nikolić-Vukosavljević D, Nešković-Konstantinović Z, et al. Estrogen and progesterone receptor content in bilateral breast cancer. *Pathol Res Pract* 1995; 191: 16-24.
- Clark GM, McGuire WL, Hubay CA, et al. Progesterone receptors as a prognostic factor in Stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1983; 309: 1343-7.
- Fernö M, Baldetorp B, Bendahl PO, et al. Recurrence-free survival in breast cancer improved by adjuvant tamoxifen—especially for progesterone receptor positive tumors with a high proliferation. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36: 23-34.
- EORTC Breast Cancer Group. *Prognostic and predictive factors. W: Manual for clinical research in breast cancer. 5th ed.* Glasgow, UK 2004: 38-42.
- Thorpe SM. Estrogen and progesterone receptor determinations in breast cancer. Technology, biology and clinical significance. *Acta Oncol* 1988; 27: 1-19.
- Stierer M, Rosen H, Weber R, et al. Immunohistochemical and biochemical measurement of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. Correlation of histopathology and prognostic factors. *Ann Surg* 1993; 218: 13-21.
- Stonelake PS, Baker PG, Gillespie WM, et al. Steroid receptors, pS2 and cathepsin D in early clinically node-negative breast cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 5-11.
- Takashima T, Onoda N, Ishikawa T, et al. Prognostic value of combined analysis of estrogen receptor status and cellular proliferative activity in breast cancer patients with extensive lymph node metastases. *Oncol Rep* 2002; 9: 589-94.
- Ferrer Roca OF, Ramos A, Diaz Cardama A. Immunohistochemical correlation of steroid receptors and disease-free interval in 206 consecutive cases of breast cancer: validation of telequantification based on global scene segmentation. *Anal Cell Pathol* 1995; 9: 151-63.
- Coradini D, Oriana S, Mariani L, et al. Is steroid receptor profile in contralateral breast cancer a marker of independence of the corresponding primary tumour? *Eur J Cancer* 1998; 34: 825-30.
- Van Agthoven T, Timmermans M, Dorsers LC, et al. Expression of estrogen, progesterone and epidermal growth factor receptors in primary and metastatic breast cancer. *Int J Cancer* 1995; 63: 790-3.
- Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, et al. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 21-7.
- Stierer M, Rosen H, Weber R, et al. A prospective analysis of immunohistochemically determined hormone receptors and nuclear features as predictors of early recurrence in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36: 11-21.
- Bozcuk H, Uslu G, Pe'tereli E, et al. Predictors of distant metastasis at presentation in breast cancer: a study also evaluating associations among common biological indicators. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 68: 239-48.
- Chow LW, Ho P. Hormonal receptor determination of 1,052 Chinese breast cancers. *J Surg Oncol* 2000; 75: 172-5.
- Bieberfeld S, Schröder W, Steinhagen G, et al. Simultaneous immunohistochemical and biochemical hormone receptor assessment in breast cancer provides complementary prognostic information. *Anticancer Res* 1997; 17: 4723-9.
- Murphy LC, Peng B, Lewis A, et al. Inducible upregulation of oestrogen receptor-beta1 affects oestrogen and tamoxifen responsiveness in MCF7 human breast cancer cells. *J Mol Endocrinol* 2005; 34: 553-66.
- Matsumoto K. Progesterone and estrogen receptor in Japanese breast cancer. In: *Hormones, Receptors and Breast Cancer*. McGuire WL (ed.). Raven Press, New York, 1978: 43-58.
- Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1992; 339: 71-85.
- Elledge RM, Fuqua SA. Estrogen and progesterone receptors. In: *JR Harris, ME Lippman, M Morrow and CK Osborne (eds). Diseases of the Breast. Vol. 2*, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 471-88.
- Reiner A, Neumeister B, Spona J, et al. Immunocytochemical localization of estrogen and progesterone receptor and prognosis in human primary breast cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 7057-61.
- Pertschuk LP, Kim DS, Nayer K, et al. Immunocytochemical estrogen and progesterone receptor assays in breast cancer with monoclonal antibodies. Histopathologic, demographic, and biochemical correlations and relationship to endocrine response and survival. *Cancer* 1990; 66: 1663-70.
- Sunderland MC, McGuire WL. *Hormones and breast cancer*. *Trends Endocrinol Metab* 1991; 2: 72-6.
- Manni A. Endocrine therapy of metastatic breast cancer. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 357-72.
- Rutqvist LE, Cedermark B, Fornander T, et al. The relationship between hormone receptor content and the effect of adjuvant tamoxifen in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1474-84.
- Fisher B, Redmond C, Brown A, et al. Influence of tumor estrogen and progesterone receptor levels on the response to tamoxifen and chemotherapy in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1983; 1: 227-41.
- Pertschuk LP, Feldman JG, Kim Y, et al. Estrogen receptor immunocytochemistry in paraffin embedded tissues with ER1D5 predicts breast cancer endocrine response more accurately than H222Sp gamma in frozen sections or cytosol-based ligand-binding assays. *Cancer* 1996; 77: 2514-9.
- McGuire WL, Carbone PP, Sears ME, et al. Estrogen receptors I human breast cancer: an overview. In: McGuire WL, Carbone PP, Vollmer ER (eds). *Estrogen Receptors in Human Breast Cancer*. New York, Raven Press, 1975: 1-8.
- Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1474-81.
- Hayes FD, Henderson IC, Shapiro LC. Treatment of metastatic breast: present and future prospects. *Semin Oncol* 1995; 22 (suppl 5): 5-21.
- Gorlich M, Jandrig B. Steroid hormone receptors and hormonal therapies in human breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 1996; 15: 23-32.

43. Chang J, Powles TJ, Allred DC, et al. Prediction of clinical outcome from primary tamoxifen by expression of biologic markers in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 616-21.
44. Elledge RM, Green S, Pugh R, et al. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immuno-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Int J Cancer* 2000; 89: 111-7.
45. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
46. Vergote I, Neven P, van Dam P, et al. The oestrogen receptor and its selective modulators in gynaecological and breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36 (suppl 4): S1-9.
47. Hawkins RA. How best to express oestrogen receptor activity. *Eur J Cancer* 2000; 36 (suppl 4): S21-3.
48. Leclercq G, Heuson JC. Therapeutic significance of sex-steroid hormone receptors in the treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 1977; 13: 1205-15.
49. Cappelletti V, Celio L, Bajetta E, et al. Prospective evaluation of estrogen receptor-beta in predicting response to neoadjuvant antiestrogen therapy in elderly breast cancer patients. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 761-70.
50. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, et al. Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. *J Clin Oncol* 1995; 13: 513-29.
51. Huang A, Leygue E, Dotzlaw H, et al. Influence of estrogen receptor variants on the determination of ER status in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 58: 219-25.
52. McGuire WL, Chamness GC, Fuqua SA. Abnormal estrogen receptor in clinical breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 43: 243-7.
53. Horwitz KB. Cellular heterogeneity and mutant oestrogen receptors in hormone resistant breast cancer. *Cancer Surv* 1992; 14: 41-54.
54. Pfeiffer U, Fecarotta E, Castagnetta L, et al. Estrogen receptor variant messenger RNA lacking exon 4 in estrogen-responsive human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 1993; 53: 741-3.
55. May E, Mouriesse H, May-Levin F, et al. A new approach allowing an early prognosis in breast cancer: the ratio of estrogen receptor (ER) ligand binding activity to the ER-specific mRNA level. *Oncogene* 1989; 4: 1037-42.
56. May E, Mouriesse H, May-Levin F, et al. Human breast cancer: identification of populations with a high risk of early relapse in relation to both oestrogen receptor status and c-erbB-2 overexpression. *Br J Cancer* 1990; 62: 430-5.
57. Hopp TA, Weiss HL, Hilsenbeck SG, et al. Breast cancer patients with progesterone receptor PR-A-rich tumors have poorer disease-free survival rates. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2751-60.
58. Jacobsen BM, Schittone SA, Richer JK, et al. Progesterone-independent effects of human progesterone receptors (PRs) in estrogen receptor-positive breast cancer: PR isoform-specific gene regulation and tumor biology. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 574-87.
59. Umekita Y, Ohi Y, Sagara Y. Overexpression of cyclinD1 predicts for poor prognosis in estrogen receptor-negative breast cancer patients. *Int J Cancer* 2002; 98: 415-8.
60. Rosen PP, Menendez-Botet CJ, Nisselbaum JS, et al. Pathological review of breast lesions analyzed for estrogen receptor protein. *Cancer Res* 1975; 35: 3187-94.
61. Antoniadis K, Spector H. Correlation of estrogen receptor levels with histology and cytology in human mammary cancer. *Am J Clin Pathol* 1979; 71: 497-503.
62. Golouh R, Vrhovec I, Braek M, et al. Comparison of standardized immunohistochemical and biochemical assays for estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma. *Pathol Res Pract* 1997; 193: 543-9.
63. Jeziorski A. Analiza immunologiczna białkowych produktów wybranych onkogenów i genów supresorowych w pierwotnym inwazyjnym raku zrakikowym piersi u kobiet. *Akademia Medyczna w Łodzi* 2000. s. 46.
64. Helin HJ, Helle MJ, Kallioniemi OP, et al. Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptors in human breast carcinoma. Correlation with histopathology and DNA flow cytometry. *Cancer* 1989; 63: 1761-7.
65. Parl FF, Wagner RK. The histopathological evaluation of human breast cancers in correlation with estrogen receptor values. *Cancer* 1980; 46: 362-7.
66. Ricketts D, Coombes RC. What's new in steroid receptor immunocytochemistry in clinical oncology? *Pathol Res Pract* 1989; 185: 935-41.
67. Shousha S, Backhaus CM, Alagband-Zadeh J, et al. Alveolar variant of invasive lobular carcinoma of the breast. A tumor rich in estrogen receptors. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 1-5.
68. Wong SY, Kernohan NM, Walker F. Breast cancers with extremely high oestrogen receptor protein status. *Histopathology* 1990; 16: 125-32.
69. Fernö M, Andersson C, Fallenius G, et al. Oestrogen receptor analysis of paraffin sections and cytosol samples of primary breast cancer in relation to outcome after adjuvant tamoxifen treatment. The South Sweden Breast Cancer Group. *Acta Oncol* 1996; 35: 17-22.
70. Meyer JS, McDivitt RW, Stone KR. Practical breast carcinoma cell kinetics: review and update. *Breast Cancer Res Treat* 1984; 4: 79-88.
71. Olszewski W, Darzynkiewicz Z, Rosen PP, et al. Flow cytometry of breast carcinoma: II. Relation of tumor cell cycle distribution to histology and estrogen receptor. *Cancer* 1981; 48: 985-8.
72. Gerdes J, Pickartz H, Brotherton J, et al. Growth fractions and estrogen receptors in human breast cancers as determined in situ with monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 1987 Dec; 129: 486-92.
73. Helin ML, Helle MJ, Helin HJ, et al. Proliferative activity and steroid receptors determined by immunohistochemistry in adjacent frozen sections of 102 breast carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 854-7.
74. Hanna WM, Kahn HJ, Chapman JA. The correlation of Ki67 growth factor and ERICA in breast cancer. *Mod Pathol* 1992; 5: 220-3.
75. Ogawa Y, Moriya T, Kato Y, et al. Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy. *Breast Cancer* 2004; 11: 267-75.
76. Reiner A, Reiner G, Spona J, et al. Histopathologic characterization of human breast cancer in correlation with estrogen receptor status. A comparison of immunocytochemical and biochemical analysis. *Cancer* 1988; 61: 1149-54.
77. Neumann K, Rüschoff J, Horstmann J, et al. Korrelation zwischen immunhistochemisch und biochemisch bestimmtem Progesteronrezeptorgehalt sowie Tumorigradung, Tumorausdehnung, Proliferationsrate und Chromatingehalt beim Mammakarzinom. *Tumor Diagnostic Therapie* 1989; 10: 109-14.
78. Berger U, McClelland RA, Wilson P, et al. Immunocytochemical determination of estrogen receptor, progesterone receptor, and 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in breast cancer and relationship to prognosis. *Cancer Res* 1991; 51: 239-44.
79. Di Fronzo G, Cappelletti V, Coradini D, et al. Prognostic significance of progesterone receptors alone or in association with estrogen receptors in human breast cancer. *Tumori* 1984; 70: 159-64.
80. Branković-Magić M, Janković R, Nešković-Konstantinović Z, et al. Progesterone receptor status of breast cancer metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 55-60.
81. MacGregor JJ, Jordan VC. Basic guide to the mechanisms of antiestrogen action. *Pharmacol Rev* 1998 Jun; 50: 151-96.
82. McInerney JM, Wilson MA, Strand KJ, et al. A strong intronic enhancer element of the EGFR gene is preferentially active in high EGFR expressing breast cancer cells. *J Cell Biochem* 2001; 80: 538-49.
83. Branković-Magić MV, Nikolić-Vukosavljević DB, Nešković-Konstantinović ZB, et al. Variations in the content of steroid receptors in breast cancer. Comparison between primary tumors and metastatic lesions. *Acta Oncol* 1992; 31: 629-33.
84. Lower EE, Glass EL, Bradley DA, et al. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90: 65-70.
85. Holdaway MI, Mason BH. Does receptor status in breast cancer vary with time, site and treatment? *Rev Endocr Relat Cancer* 1984; 19: 17-21.
86. Coradini D, Oriana S, Ditto A, et al. Receptor status variation in primary breast cancer and subsequent accessible relapse. *Int J Oncol* 1996; 8: 997-1002.

87. Crawford DJ, Cowan S, Fitch R, Smith DC, et al. Stability of oestrogen receptor status in sequential biopsies from patients with breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 56: 137-40.
88. Hull DF 3rd, Clark GM, Osborne CK, et al. Multiple estrogen receptor assays in human breast cancer. *Cancer Res* 1983; 43: 413-6.
89. Spataro V, Price K, Goldhirsch A, et al. Sequential estrogen receptor determinations from primary breast cancer and at relapse: prognostic and therapeutic relevance. The International Breast Cancer Study Group (formerly Ludwig Group). *Ann Oncol* 1992; 3: 733-40.
90. Hähnel R, Twaddle E. The relationship between estrogen receptors in primary and secondary breast carcinomas and in sequential primary breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 5: 155-63.
91. Davis BW, Zava DT, Locher GW, et al. Receptor heterogeneity of human breast cancer as measured by multiple intratumoral assays of estrogen and progesterone receptor. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20: 375-82.
92. Clarke R, Dickson RB, Brunner N. The process of malignant progression in human breast cancer. *Ann Oncol* 1990; 1: 401-7.
93. Allemani C, Sant M, Berrino F, et al. Prognostic value of morphology and hormone receptor status in breast cancer – a population-based study. *Br J Cancer* 2004; 91: 1263-8.
94. Esteban JM, Ahn C, Battifora H, et al. Predictive value of estrogen receptors evaluated by quantitative immunohistochemical analysis in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1994; 102 (4 suppl 1): S9-12.
95. Kohail HM, Elias EG, el-Nowiem SA, et al. A multifactorial analysis of steroid hormone receptors in stages I and II breast cancer. *Ann Surg* 1985; 201: 611-7.
96. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
97. Clark GM, McGuire WL. The clinical usefulness of estrogen-receptor and other markers of hormone dependence. *Proc Royal Soc Edin* 1989; 95B: 145-50.
98. Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1102-9.
99. Vollenweider-Zerargui L, Barrelet L, Wong Y, et al. The predictive value of estrogen and progesterone receptors' concentrations on the clinical behavior of breast cancer in women. Clinical correlation on 547 patients. *Cancer* 1986; 57: 1171-80.
100. Williams MR, Todd JH, Ellis IO, et al. Oestrogen receptors in primary and advanced breast cancer: an eight year review of 704 cases. *Br J Cancer* 1987; 55: 67-73.
101. Alexieva-Figusch J, Van Putten WL, Blankenstein MA, et al. The prognostic value and relationships of patient characteristics, estrogen and progesterone receptors, and site of relapse in primary breast cancer. *Cancer* 1988; 61: 758-68.
102. Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin Oncol* 1988; 15 (2 suppl. 1): 20-5.
103. Molino A, Turazza M, Bonetti A, et al. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer: correlation with clinical and pathological features and with prognosis. *Oncology* 1992; 49: 82-8.
104. Hupperets SP, Volovics L, Schouten JL, et al. The prognostic significance of steroid receptor activity in tumor tissues of patients with primary breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 546-51.
105. Molino A, Micciolo R, Turazza M, et al. Prognostic significance of estrogen receptors in 405 primary breast cancers: a comparison of immunohistochemical and biochemical methods. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 45: 241-9.
106. Thorpe SM, Rose C, Rasmussen BB, et al. Steroid hormone receptors as prognostic indicators in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 7 suppl.: S91-7.
107. DeSombre ER, Thorpe SM, Rose C, et al. Prognostic usefulness of estrogen receptor immunocytochemical assays for human breast cancer. *Cancer Res* 1986; 46 (8 suppl.): 4256s-64s.
108. Andersen J, Thorpe SM, King WJ, et al. The prognostic value of immunohistochemical estrogen receptor analysis in paraffin-embedded and frozen sections versus that of steroid-binding assays. *Eur J Cancer* 1990; 26: 442-9.
109. Kinsel LB, Szabo E, Greene GL, et al. Immunocytochemical analysis of estrogen receptors as a predictor of prognosis in breast cancer patients: comparison with quantitative biochemical methods. *Cancer Res* 1989; 49: 1052-6.
110. Bejar J, Sabo E, Eldar S, et al. The prognostic significance of the semiquantitatively determined estrogen receptor content of breast carcinomas. A clinicopathological study. *Pathol Res Pract* 2002; 198: 455-60.
111. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004; 9: 606-16.
112. Gotteland M, May E, May-Levin F, et al. Estrogen receptors (ER) in human breast cancer. The significance of a new prognostic factor based on both ER protein and ER mRNA contents. *Cancer* 1994; 74: 864-71.
113. Layfield LJ, Saria EA, Conlon DH, et al. Estrogen and progesterone receptor status determined by the Ventana ES 320 automated immunohistochemical stainer and the CAS 200 image analyzer in 236 early-stage breast carcinomas: prognostic significance. *J Surg Oncol* 1996; 61: 177-84.
114. Chevallier B, Mosseri V, Dauce JP, et al. A prognostic score in histological node negative breast cancer. *Br J Cancer* 1990; 61: 436-40.
115. Reynolds T. Breast cancer prognostic factors--the search goes on. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 480-3.
116. Figueroa JA, Yee D, McGuire WL. Prognostic indicators in early breast cancer. *Am J Med Sci* 1993; 305: 176-82.
117. Tsutsui S, Ohno S, Murakami S, et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor (EGFR) and its relationship to the estrogen receptor status in 1029 patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 71: 67-75.
118. Rudolph P, MacGrogan G, Bonichon F, et al. Prognostic significance of Ki-67 and topoisomerase IIalpha expression in infiltrating ductal carcinoma of the breast. A multivariate analysis of 863 cases. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 55: 61-71.
119. Chua DY, Pang MW, Rauff A, et al. Correlation of steroid receptors with histologic differentiation in mammary carcinoma. A Singapore experience. *Cancer* 1985; 56: 2228-34.
120. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, et al. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 227-37.
121. Allred DC, Bustamante MA, Daniel CO, et al. Immunocytochemical analysis of estrogen receptors in human breast carcinomas. Evaluation of 130 cases and review of the literature regarding concordance with biochemical assay and clinical relevance. *Arch Surg* 1990; 125: 107-13.
122. Esteban JM, Ahn C, Battifora H, et al. Quantitative immunohistochemical assay for hormonal receptors: technical aspects and biological significance. *J Cell Biochem Suppl* 1994; 19: 138-45.
123. Esteban JM, Ahn C, Mehta P, et al. Biologic significance of quantitative estrogen receptor immunohistochemical assay by image analysis in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 158-62.
124. Jonat W, Maass H, Stegner HE. Immunohistochemical measurement of estrogen receptors in breast cancer tissue samples. *Cancer Res* 1986; 46 (8 suppl.): 4296s-8s.
125. Kommos F, Pfisterer J, Idris T, et al. Steroid receptors in carcinoma of the breast. Results of immunocytochemical and biochemical determination and their effects on short-term prognosis. *Anal Quant Cytol Histol* 1994; 16: 203-10.
126. Marchetti E, Querzoli P, Moncharmont B, et al. Immunocytochemical demonstration of estrogen receptors by monoclonal antibodies in human breast cancer: correlation with estrogen receptor assay by dextran-coated charcoal method. *Cancer Res* 1987; 47: 2508-13.
127. Querzoli P, Ferretti S, Marzola A, et al. Clinical usefulness of estrogen receptor immunocytochemistry in human breast cancer. *Tumori* 1992; 78: 287-90.
128. Reiner A, Neumeister B, Reiner G, et al. Jakesz R, Kolb R, Schemper M, Spona J. Steroidhormonrezeptoren im Mammakarzinom. Immunohistochemischer Nachweis und prognostische Bedeutung. *Zentralbl Pathol* 1991; 137: 233-41.

129. Gordts SL, Neven P, Van Hooff I, et al. The immunocytochemical versus cytosol measurement of the oestrogen receptor in invasive breast cancer tissue. *Eur J Cancer* 2000; 36 (suppl. 4): S20-1.
130. De Mascarel I, Soubeyran I, MacGrogan G, et al. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in 983 breast carcinomas. Concordance with biochemical assay and prognostic significance. *Appl Immunohistochem* 1995; 3: 223-31.
131. MacGrogan G, Soubeyran I, de Mascarel I, et al. Immunohistochemical detection of progesterone receptors in breast invasive ductal carcinomas. *Appl Immunohistochem* 1996; 4: 219-27.
132. Cudahy TJ, Boeryd BR, Franlund BK, et al. A comparison of three different methods for the determination of estrogen receptors in human breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 583-90.
133. Katz RL, Patel S, Sneige N, et al. Comparison of immunocytochemical and biochemical assays for estrogen receptor in fine needle aspirates and histologic sections from breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 15: 191-203.
134. Pertschuk LP, Eisenberg KB, Carter AC, et al. Immunohistologic localization of estrogen receptors in breast cancer with monoclonal antibodies. Correlation with biochemistry and clinical endocrine response. *Cancer* 1985; 55: 1513-8.
135. McCarty KS Jr, Miller LS, Cox EB, et al. Estrogen receptor analyses. Correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 716-21.
136. Pascal RR, Santeusano G, Sarrell D, et al. Immunohistologic detection of estrogen receptors in paraffin-embedded breast cancers: correlation with cytosol measurements. *Hum Pathol* 1986; 17: 370-5.
137. Sondergaard G, Pedersen KO, Paulsen SM. Estrogen receptor analyses in breast cancer: comparison of monoclonal immunohistochemical and biochemical methods. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1425-9.
138. Patterson DA, Reid CP, Anderson TJ, et al. Assessment of oestrogen receptor content of breast carcinoma by immunohistochemical techniques on fixed and frozen tissue and by biochemical ligand binding assay. *J Clin Pathol* 1990; 43: 46-51.
139. Rasmussen BB, Thorpe SM, Norgaard T, et al. Immunohistochemical steroid receptor detection in frozen breast cancer tissue. A multicenter investigation. *Acta Oncol* 1988; 27 (6A): 757-60.
140. De Lena M, Marzullo F, Simone G, et al. Correlation between ERICA and DCC assay in hormone receptor assessment of human breast cancer. *Oncology* 1988; 45: 308-12.
141. Hanna W, Mobbs BG. Comparative evaluation of ER-ICA and enzyme immunoassay for the quantitation of estrogen receptors in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 182-6.
142. Wong SY, Carrol ED, Ah-See SY, et al. Detection of estrogen receptor proteins in breast tumors using an improved APAAP immunohistochemical technique. *Cancer* 1988; 62: 2171-5.
143. Parl FF, Posey YF. Discrepancies of the biochemical and immunohistochemical estrogen receptor assays in breast cancer. *Hum Pathol* 1988; 19: 960-6.
144. Scheres HM, De Goeij AF, Rousch MJ, et al. Quantification of oestrogen receptors in breast cancer: radiochemical assay on cytosols and cryostat sections compared with semiquantitative immunocytochemical analysis. *J Clin Pathol* 1988; 41: 623-32.
145. Helin HJ, Helle MJ, Helin ML, et al. Immunocytochemical detection of estrogen and progesterone receptors in 124 human breast cancers. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 137-42.
146. Alberts SR, Ingle JN, Roche PR, et al. Comparison of estrogen receptor determinations by a biochemical ligand-binding assay and immunohistochemical staining with monoclonal antibody ER1D5 in females with lymph node positive breast carcinoma entered on two prospective clinical trials. *Cancer* 1996; 78: 764-72.
147. Huang A, Pettigrew N, Watson P. Immunohistochemical assay for oestrogen receptors in paraffin wax sections of breast carcinoma using a new monoclonal antibody. *J Pathol* 1996; 180: 223-7.
148. Nedergaard L, Christensen L, Rasmussen BB, et al. Comparison of two monoclonal antibodies for the detection of estrogen receptors in primary breast carcinomas. *Pathol Res Pract* 1996; 192: 983-8.
149. King WJ, DeSombre ER, Jensen EV, et al. Comparison of immunocytochemical and steroid-binding assays for estrogen receptor in human breast tumors. *Cancer Res* 1985; 45: 293-304.
150. Wilbur DC, Willis J, Mooney RA, et al. Estrogen and progesterone receptor detection in archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissue from breast carcinoma: a comparison of immunohistochemistry with the dextran-coated charcoal assay. *Mod Pathol* 1992; 5: 79-84.
151. Leake R. Detection of the oestrogen receptor (ER). immunohistochemical versus cytosol measurements. *Eur J Cancer* 2000; 36 (suppl. 4): S18-9.
152. Barnes DM, Millis RR, Beex LV, et al. Increased use of immunohistochemistry for oestrogen receptor measurement in mammary carcinoma: the need for quality assurance. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1677-82.
153. Robertson JFR, Bates K, Pearson D, et al. Comparison of two oestrogen receptor assays in the prediction of the clinical course of patients with advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1992; 65: 727-30.
154. Beck T, Weikel W, Brumm C, et al. Immunohistochemical detection of hormone receptors in breast carcinomas (ER-ICA, PgR-ICA): prognostic usefulness and comparison with the biochemical radioactive-ligand-binding assay (DCC). *Gynecol Oncol* 1994; 53: 220-7.
155. Andersen J, Poulsen HS. Immunohistochemical estrogen receptor determination in paraffin-embedded tissue. Prediction of response to hormonal treatment in advanced breast cancer. *Cancer* 1989; 64: 1901-8.
156. Battifora H, Mehta P, Ahn C, et al. Estrogen receptor immunohistochemical assay in paraffin-embedded tissue: A better gold standard? *Appl Immunohistochem* 1993; 1: 39-45.
157. Battifora H. Immunocytochemistry of hormone receptors in routinely processed tissues. The new gold standard. *Appl Immunohistochem* 1994; 2: 143-5.
158. Gaskell DJ, Hawkins RA, Sangster K, et al. Relation between immunocytochemical estimation of oestrogen receptor in elderly patients with primary breast cancer and response to tamoxifen. *Lancet* 1989; 1: 1044-6.
159. Hendricks JB, Stephen CA, Wilkinson EJ, et al. Estrogen receptor specific (ER1D5) epitope stability in paraffin sections. *J Histotech* 1996; 19: 23-5.
160. Taylor CR. Paraffin section immunocytochemistry for estrogen receptor: the time has come. *Cancer* 1996; 77: 2419-22.
161. Green S, Walter P, Kumar V, et al. Human oestrogen receptor cDNA; sequence, expression and homology to v-erbA. *Nature* 1986; 320: 134-9.
162. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, et al. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 5925-30.
163. Kuiper G, Carlsson B, Grandien K, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997; 138: 863-70.
164. Fuqua SA, Schiff R, Parra I, et al. Expression of wild-type estrogen receptor beta and variant isoforms in human breast cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 5425-8.
165. Gustafsson JA. New insights in oestrogen receptor (ER) research – the ERbeta. *Eur J Cancer* 2000; 36 (suppl 4): S16.
166. Brzozowski AM, Pike AC, Dauter Z, et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature* 1997; 389: 753-8.
167. Pike AC, Brzozowski AM, Hubbard RE, et al. Structure of the ligand-binding domain of oestrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist. *EMBO J* 1999; 18: 4608-18.
168. Hall JM, McDonnell DP. The estrogen receptor beta-isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ERalpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology* 1999; 140: 5566-78.
169. Fuqua SA, Schiff R, Parra I, et al. Estrogen receptor beta protein in human breast cancer: correlation with clinical tumor parameters. *Cancer Res* 2003; 63: 2434-9.
170. Nakopoulou L, Lazaris AC, Panayotopoulou EG, et al. The favourable prognostic value of oestrogen receptor beta

- immunohistochemical expression in breast cancer. *J Clin Pathol* 2004; 57: 523-8.
171. Speirs V, Parkes A, Kerin M, et al. Coexpression of estrogen receptor alpha and beta: poor prognostic factors in human breast cancer? *Cancer Res* 1999; 59: 525-8.
172. Jarvinen T, Peltto-Huikko M, Holli K, et al. Estrogen receptor beta is coexpressed with ERalpha and PR and associated with nodal status, grade, and proliferation rate in breast cancer. *Am J Pathol* 2000; 156: 29-35.
173. Kraus WL, Weis KE, Katzenellenbogen BS. Inhibitory cross-talk between steroid hormone receptors: differential targeting of estrogen receptor in the repression of its transcriptional activity by agonist- and antagonist-occupied progesterone receptors. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 1847-57.
174. Conneely OM, Maxwell BL, Toft DO, et al. The A and B forms of the chicken progesterone receptor arise by alternate initiation of translation of a unique mRNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 149: 493-501.
175. Conneely OM, Kettelberger DM, Tsai MJ, et al. The chicken progesterone receptor A and B isoforms are products of an alternate translation initiation event. *J Biol Chem* 1989; 264: 14062-4.
176. Wen DX, Xu YF, Mais DE, et al. The A and B isoforms of the human progesterone receptor operate through distinct signaling pathways within target cells. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 8356-64.
177. Sartorius CA, Melville MY, Hovland AR, et al. A third transactivation function (AF3) of human progesterone receptors located in the unique N-terminal segment of the B-isoform. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 1347-60.
178. Richer JK, Jacobsen BM, Manning NG, et al. Differential gene regulation by the two progesterone receptor isoforms in human breast cancer cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 5209-18.
179. Giangrande PH, Kimbrel EA, Edwards DP, et al. The opposing transcriptional activities of the two isoforms of the human progesterone receptor are due to differential cofactor binding. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 3102-15.
180. Horwitz KB. The molecular biology of RU486. Is there a role for antiprogestins in the treatment of breast cancer? *Endocr Rev* 1992; 13: 146-63.
181. Shyamala G, Yang X, Silberstein G, et al. Transgenic mice carrying an imbalance in the native ratio of A to B forms of progesterone receptor exhibit developmental abnormalities in mammary glands. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 696-701.
182. Shyamala G, Yang X, Cardiff RD, et al. Dale E. Impact of progesterone receptor on cell-fate decisions during mammary gland development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3044-9.
183. Mulac-Jericevic B, Mullinax RA, DeMayo FJ, et al. Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. *Science* 2000; 289: 1751-4.
184. Mote PA, Johnston JF, Manninen T, et al. Detection of progesterone receptor forms A and B by immunohistochemical analysis. *J Clin Pathol* 2001; 54: 624-30.
185. Seymour L, Meyer K, Esser J, et al. Estimation of PR and ER by immunocytochemistry in breast cancer. Comparison with radioligand binding methods. *Am J Clin Pathol* 1990; 94 (4 suppl. 1): S35-40.
186. Ariga N, Suzuki T, Moriya T, et al. Progesterone receptor A and B isoforms in the human breast and its disorders. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 302-8.
187. Bamberger AM, Milde-Langosch K, Schulte HM, et al. Progesterone receptor isoforms, PR-B and PR-A, in breast cancer: correlations with clinicopathologic tumor parameters and expression of AP-1 factors. *Horm Res* 2000; 54: 32-7.
188. Graham JD, Yeates C, Balleine RL, et al. Characterization of progesterone receptor A and B expression in human breast cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 5063-8.
189. Gasparini G, Pozza F, Dittadi R, et al. Progesterone receptor determined by immunocytochemical and biochemical methods in human breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 118: 557-63.
190. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; 11: 155-68.
191. Pertschuk LP, Feldman JG, Eisenberg KB, et al. Immunocytochemical detection of progesterone receptor in breast cancer with monoclonal antibody. Relation to biochemical assay, disease-free survival, and clinical endocrine response. *Cancer* 1988; 62: 342-9.
192. Vegeto E, Shahbaz MM, Wen DX, et al. Human progesterone receptor A form is a cell- and promoter-specific repressor of human progesterone receptor B function. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 1244-55.
193. Mohamed MK, Tung L, Takimoto GS, et al. The leucine zippers of c-fos and c-jun for progesterone receptor dimerization: A-dominance in the A/B heterodimer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 51: 241-50.

Adres do korespondencji:

dr med. **Janusz Piekarski**
Klinika Chirurgii Onkologicznej
Uniwersytet Medyczny
ul. Paderewskiego 4
93-509 Łódź
tel. +48 42 689 54 41
faks +48 42 689 54 22
e-mail: januszpiekar@poczta.onet.pl