

Wstęp: Nadekspresję receptora HER-2 (czyli nadprodukcję białka HER-2) stwierdza się u 20–30% chorych na raka piersi. Jest to niekorzystny czynnik rokowniczy. W guzach pacjentek z nadekspresją HER-2 rzadziej stwierdza się receptory estrogenowe. Wykrycie nowego typu receptorów estrogenowych, które nazwano receptorami β (ER β) zrodziło pytanie o ich obecność w rakach piersi wykazujących nadekspresję receptora HER-2.

Cel pracy: Określenie ekspresji receptorów estrogenowych α i β oraz receptorów progesteronowych (PgR) w tkance nowotworowej u chorych z inwazyjnym rakiem piersi i stwierdzoną nadekspresją receptora HER-2.

Materiał i metody: Materiał do badania stanowiły preparaty histologiczne, pochodzące od 189 pacjentek operowanych z powodu raka piersi, w tym 90 przypadków z nadekspresją HER-2 i 99 bez nadekspresji HER-2. Zastosowano metodę immunohistochemiczną z użyciem kompleksu EnVision™ + HRP firmy DakoCytomation, przeciwciała monoklonalne przeciw receptorom dla estrogenów i progesteronu (DAKO) oraz przeciwciała poliklonalne przeciw receptorom estrogenowym β (CHEMICON). Białko HER-2 oznaczono za pomocą testu HercepTest™ firmy DAKO, wyniki wątpliwe potwierdzano metodą FISH. Do oceny zależności użyto dokładnego testu Fishera i Fishera-Freemana-Haltona.

Wyniki: Obecność receptorów estrogenowych α wykazano w guzach 33% pacjentek z nadekspresją HER-2 i u 62,6% bez nadekspresji. Dla receptorów progesteronowych wartości te wyniosły odpowiednio: 30 i 68,7%. Ekspresję receptorów estrogenowych β stwierdzono w guzach 57% pacjentek z nadekspresją HER-2 i 57,6% bez nadekspresji.

Wnioski: W przedstawionym badaniu wykazano stosunkowo częstą ekspresję receptorów estrogenowych β w rakach piersi pacjentek z nadekspresją HER-2 (57%). W przeciwieństwie do ekspresji receptorów estrogenowych α nie stwierdzono zależności ekspresji receptorów estrogenowych β od stanu receptora HER-2.

Słowa kluczowe: rak piersi, HER-2, receptory estrogenowe β .

Ekspresja receptorów estrogenowych α i β oraz receptorów progesteronowych w rakach piersi wykazujących nadekspresję receptora HER-2

Expression of hormone receptors ER α , ER β and PgR in HER-2-positive breast cancer

Maria Litwiniuk

Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Wstęp

HER-2 to glikoproteina pełniąca funkcję receptora błonowego, należąca do rodziny receptorów dla naskórkowych czynników wzrostu [1]. Nadmierną ekspresję receptora HER-2 stwierdza się u 20–30% chorych na raka piersi. Pacjentki z guzami wykazującymi nadekspresję HER-2 żyją krócej i wcześniej występują u nich przerzuty odległe [2–5]. W guzach tych chorych rzadziej stwierdza się ekspresję receptorów estrogenowych (ER) i w związku z tym rzadziej stosuje się uzupełniające leczenie hormonalne. Skuteczność tego leczenia budzi pewne kontrowersje. Laboratoryjne badania przedkliniczne i niektóre badania kliniczne wskazywały na możliwość niekorzystnego wpływu nadekspresji HER-2 na odpowiedź na uzupełniające leczenie tamoksyfenem [6–11]. Inne badania tego nie potwierdzają lub przynoszą odmiennie wyniki [12–14].

W 1996 r. wykryto nowy typ receptorów estrogenowych i nazwano je receptorami β (ER β), a wcześniej poznane i scharakteryzowane białko określono jako receptor estrogenowy α (ER α). Rola ER β w raku piersi nie jest jednoznacznie określona [15, 16]. Wskazywano na możliwe powiązania obecności receptorów estrogenowych β z odpowiedzią na leczenie tamoksyfenem [17].

Cel pracy

Określenie ekspresji receptorów estrogenowych α i β oraz receptorów progesteronowych (PgR) w tkance nowotworowej chorych z inwazyjnym rakiem piersi i stwierdzoną nadekspresją receptora HER-2.

Materiał i metody

Materiał do badania stanowiły preparaty histologiczne pochodzące od 189 pacjentek operowanych w Klinice Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W tej grupie 90 preparatów pochodziło od pacjentek, u których nadekspresję receptora HER-2 stwierdzono po zabiegach operacyjnych, wykonanych w latach 1998–2004. Grupę kontrolną stanowiła badana wcześniej grupa 99 pacjentek operowanych w latach 1998–1999. Rozkład materiału badawczego przedstawia się więc następująco:

- grupa 90 przypadków z nadekspresją HER-2,
- licząca 99 przypadków grupa bez nadekspresji HER-2.

Badania mikroskopowe i immunohistochemiczne wykonano w Zakładzie Patologii Nowotworów Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego

Background: *HER-2/neu* gene is amplified and overexpressed in 15–20% of invasive breast cancers. HER2-positive breast cancers have a worse prognosis than HER-2-negative tumors and distinctive clinical features. They express hormone receptors for estrogen (ER α) and for progesterone (PgR) less frequently than HER-2-negative tumors. The identification of the other human estrogen receptor, receptor beta (ER β), raises a question of ER β occurrence in HER-2-positive breast cancer.

Materials and methods: Formalin-fixed, paraffin embedded tissues from 90 patients with invasive HER-2-positive breast cancer and from 99 patients with HER2-negative breast cancer were used in this study. The HER-2 status was analyzed using HercepTest™ (IHC), and IHC 2+ results were confirmed with FISH test. Immunostaining for ER α , ER β and PgR was performed using monoclonal antibodies against ER α , PgR (DakoCytomation) and against ER β (CHEMICON). The data were analyzed using nonparametric Fisher-Freeman-Halton test.

Results: Only 33% of the HER2-positive breast cancers were ER α -positive compared with 62,6% in the HER2-negative group ($p < 0.001$). The expression of ER α protein was observed in almost equal frequency in both groups (57% of HER2-positive breast cancers and 57,6% of HER2-negative tumors, $p = 0.889$). The expression of PgR was observed in 30% of HER2-positive breast cancers and in 68,7% of HER2-negative tumors ($p < 0.001$).

Conclusion: The expression of ER β (unlike that of ER α and PgR) was similar in HER-2-positive and in HER-2-negative breast cancers. Thus, ER β may be a potential target in future endocrine therapy for women with HER2-positive breast cancers.

Key words: breast cancer, HER-2, estrogen receptor β .

w Poznaniu. Preparaty wykonano z bloczków parafinowych, zawierających tkanki nowotworowe utrwalone w buforowanej 10% formalinie i zatopione wg klasycznych metod histologicznych. W badaniu zastosowano metodę immunohistochemiczną z użyciem kompleksu EnVision™ + HRP firmy DakoCytomation. W celu oznaczenia ekspresji receptorów zastosowano przeciwciała monoklonalne przeciw receptorom dla estrogenów i progesteronu (DAKO) oraz przeciwciała poliklonalne przeciw receptorom estrogenowym β (CHEMICON).

Białko HER-2 oznaczono za pomocą testu HercepTest™ firmy DAKO. Guzy klasyfikowano jako 0, 1+, 2+ lub 3+ na podstawie rozległości i intensywności zabarwienia błonowego w inwazyjnej części raka. Za wykazujące nadmierną ekspresję HER-2 uznano raki, w których stwierdzono reakcję barwną na 3+. Wyniki HER-2 określone jako 2+ weryfikowano metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH).

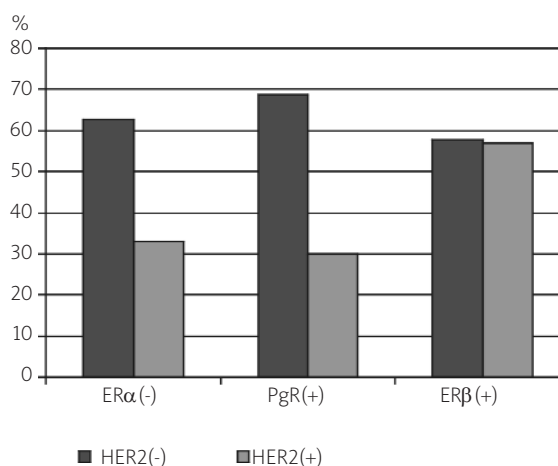
Do oceny zależności użyto dokładnego testu Fishera i Fishera-Freemana-Haltona. Kryterium istotności przyjęto na poziomie $p < 0,05$.

Wyniki

Charakterystykę kliniczno-patologiczną badanej grupy przedstawiono w tab. 1.

Średni wiek chorych z nadekspresją HER-2 wynosił 54 lata i był nieco niższy niż pacjentek bez tej nadekspresji. W grupie pacjentek z nadekspresją HER-2 stwierdzano większe guzy i częstsze przerzuty w węzłach chłonnych. Różnice te nie były jednak istotne statystycznie. W obu grupach pacjentek najczęściej stwierdzano inwazyjnego raka przewodowego; w grupie bez nadekspresji HER-2 17% stanowiły inne typy raka, najczęściej był to rak zrazikowy (10%). U pacjentek z nadekspresją HER-2 częściej stosowano chemioterapię indukcyjną i dlatego u 35% chorych z tej grupy nie można było oznaczyć stopnia histologicznej złośliwości. W grupie kontrolnej pacjentki takie stanowiły tylko 4%. Po wyłączeniu ich z analizy stwierdzono częstsze występowanie raków w 3. stopniu złośliwości histologicznej w grupie z nadekspresją HER-2. W grupie tej raki w 1. stopniu złośliwości histologicznej stwierdzono tylko u 5% chorych. W grupie HER-2(-) stwierdzano je znacznie częściej (35,84%).

Obecność receptorów estrogenowych α wykazano w guzach 33% pacjentek z nadekspresją HER-2 i u 62,6% bez nadekspresji (tab. 2.). Dla receptorów progesteronowych wartości te wynosiły odpowiednio 30 i 68,7%. Ekspresję receptorów estrogenowych β stwierdzono w guzach 57% pacjentek z nadekspresją HER-2 i u 57,6% chorych bez nadekspresji HER-2 (ryc. 1).



Ryc. 1. Ekspresja ER α +, ER β +, PgR+ w badanych grupach
Fig. 1. Expression of steroid receptors ER α , ER β and PgR in studied groups

Tabela 1. Charakterystyka kliniczno-patologiczna badanych grup
Table 1. Clinicopathological characteristics of studied groups

Cecha	HER2(-); n=99 Liczba chorych	HER2(+); n=90 Liczba chorych	p
wiek średni (zakres) wiek >50 lat	56,8 (37-84) 63 (63,6%)	53,8 (25-85) 55 (61,1%)	0,391
typ histologiczny inwazyjny rak przewodowy inwazyjny rak zrazikowy inne	82 (82,8%) 10 (10%) 7 (7%)	86 (95,5%) 2 (2,2%) 2 (2,2%)	0,028
stopień histologicznej złośliwości I II III	oznaczone u 95 34 (35,8%) 42 (42,4%) 19 (20%)	oznaczone u 58 3 (5,1%) 32 (55%) 23 (39,6%)	<0,000 0,120 0,011
wielkość guza ≤2 cm >2 cm; <5 cm ≥5 cm	45 (45,4%) 41 (41,4%) 13 (13,1%)	39 (43,3%) 35 (38,9%) 16 (17,8%)	0,782 0,674 0,342
pachowe węzły chłonne bez przerzutów przerzuty w 1–3 węzłach przerzuty w >3 węzłach nieokreślone	46 (46,6%) 31 (31,3%) 17 (17,2%) 5 (5,0%)	34 (37,8%) 25 (27,8%) 26 (28,8%) 5 (5,5%)	0,213 0,652 0,050 1,0

Tabela 2. Ekspresja ER α +, ER β +, PgR+ w badanych grupach
Table 2. Hormone receptor status in studied groups

Ekspresja receptorów steroidowych	HER2(-); n=99		HER2(+); n=90		p
	liczba	(%)	liczba	(%)	
ER α +	62	62,6	30	33	<0,000
ER β +	57	57,6	51	57	0,889
PgR+	68	68,7	27	30	<0,000

Tabela 3. Częstość różnych fenotypów ER α , ER β i PgR w badanych grupach
Table 3. The distribution of ER α , ER β and PgR in studied groups

	HER2(-)		HER2(+)		p
	liczba	(%)	liczba	(%)	
ER α +PgR+ER β +	41	41,4	12	13,3	<0,000
ER α +PgR+ER β -	14	14,1	6	6,7	0,1041
ER α +PgR-ER β +	3	3	4	4,4	0,7082
ER α +PgR-ER β -	4	4	8	8,8	0,1618
ER α -PgR+ER β +	8	8	4	4,4	0,2525
ER α -PgR+ER β -	5	5	5	5,5	0,8707
ER α -PgR-ER β +	5	5	31	34,4	<0,000
ER α -PgR-ER β -	19	19,2	20	22,2	0,61

W guzach pacjentek bez nadekspresji HER-2 najczęściej stwierdzano fenotyp ER α (+), PgR(+), ER β (+) (41,4%), a w grupie HER2+ najczęściej fenotyp ER β (-), PgR(-), ER β (+) (34%). Drugi z wymienionych fenotypów w grupie pacjentek bez nadekspresji HER-2 wystąpił tylko w 5% guzów ($p < 0,000$). Rozkład pozostałych fenotypów był symetryczny, bez różnic istotnych statystycznie. Wśród pacjentek z nadekspresją HER-2 dużą grupę (38,8%) stanowiły chore, u których w gu-

zach stwierdzano ekspresję receptorów estrogenowych β pomimo braku ekspresji receptorów estrogenowych α . W grupie bez nadekspresji HER-2 chore takie stanowiły 13% (tab. 3.).

Omówienie

Przedstawione badanie potwierdza rzadsze występowanie ekspresji receptorów estrogenowych α i receptorów progesteronowych w grupie pacjentek z nadekspresją HER-2.

Ekspresję tych receptorów stwierdzono w guzach 33 i 30% chorych. W grupie kontrolnej wartości te wynosiły odpowiednio: 62,6 i 68,7% ($p < 0,000$). Na tę zależność od dawna zwracają uwagę liczni badacze. Uzyskane wartości w grupie z nadekspresją HER-2 i w grupie kontrolnej są podobne do stwierdzanych w innych doniesieniach [18, 19]. W przedstawionym materiale, podobnie jak w pracy Love'a i wsp., ekspresję ER α wykryto u 1/3 pacjentek z nadekspresją HER-2 [12]. Oznacza to, że grupa pacjentek HER-2(+) i ER α (+) jest liczniejsza niż początkowo sądzono i dlatego ważne jest ustalenie właściwego sposobu postępowania w odniesieniu do tej specyficznej grupy chorych. Doniesienia mówiące o możliwości gorszej odpowiedzi na leczenie tamoksyfenem w grupie pacjentek z nadekspresją HER-2 zaniepokoiły lekarzy i pacjentki. W ostatnim czasie pojawiły się prace, które nie potwierdzają wcześniejszych obserwacji lub wręcz przynoszą odmienne wyniki. W badaniu bez randomizacji stwierdzono zmniejszenie ryzyka nawrotu (DFS – *disease free survival*) związane z terapią tamoksyfenem o 25% w przypadkach HER-2(-) i 44% w przypadkach HER-2(+) [13]. Również badanie z randomizacją, przeprowadzone przez Love'a i wsp. nie wykazało negatywnego wpływu nadekspresji HER-2 na odpowiedź na terapię uzupełniającą owariektomią + tamoksyfen. Badanie to wydaje się wręcz wskazywać na lepszą odpowiedź na ten rodzaj terapii w grupie z nadekspresją HER-2 [12].

Celem prezentowanego badania było określenie zarówno ekspresji ER α i PgR, jak i niedawno wykrytych receptorów estrogenowych β . Receptory estrogenowe α i β mają podobną budowę, są jednak różnymi białkami, kodowanymi przez dwa odrębne geny. Gen kodujący receptor α znajduje się na długim ramieniu chromosomu 6., a receptor β – na chromosomie 14. Badania wiązania ligandu wskazują, że ER β łączy się z naturalnym estrogenem 17 β -estradiolem, podobnie jak receptory α . Interesujący jest fakt, że ER β wykazuje wyraźnie większe powinowactwo do fitoestrogenów – być może jest to preferowany receptor dla tych substancji [20, 21].

W badaniu ekspresję ER β wykazano w guzach 57% pacjentek z nadekspresją HER-2 i 57,6% bez nadekspresji HER-2. W przeciwieństwie do receptorów estrogenowych α , których ekspresja odwrotnie koreluje z nadekspresją HER-2, zawartość receptorów β nie wykazuje tej zależności.

Stwierdzenie ekspresji receptorów estrogenowych β w guzach 57% pacjentek jest nieco zaskakujące, gdyż wyniki ostatnich badań wskazują na korzystne rokowniczo znaczenie obecności ER β . Liczne badania zwracają uwagę na utratę ekspresji receptorów estrogenowych β w procesie karcinogenezy [22, 23]. Ekspresję ER β stwierdza się prawie w 100% w prawidłowej tkance gruczołowej piersi, mniejszą w łagodnych zmianach i jeszcze mniejszą w rakach. W związku z tym można było się spodziewać mniejszej ekspresji ER β w guzach wykazujących nadekspresję HER-2. Z drugiej strony nadekspresję HER-2 często stwierdza się w rakach przedinwazyjnych, w których obserwuje się również znaczną ekspresję receptorów estrogenowych β . Wiadomo także, że procesy wzajemnych oddziaływań pomiędzy różnymi typami receptorów są niezwykle skomplikowane.

Podstawowa funkcja ER α to aktywacja procesów transkrypcji w genach zależnych od estrogenów. Już dawno za-

ważono, że hormony steroidowe mogą bardzo szybko oddziaływać na komórkę – zbyt szybko jak na mechanizmy transkrypcyjne. Późniejsze badania wykazały obecność receptorów estrogenowych poza jądrem komórkowym i to właśnie te znajdujące się w cytoplazmie lub błonie komórkowej receptory mogą szybko przekazywać sygnały. Ta pozatranskrypcyjna aktywność (MISS – *membrane-initiated steroid signaling*) pojawia się w komórce w ciągu kilku minut po podaniu estrogenu i polega na aktywacji: receptorów dla czynników wzrostu, kinaz tyrozynowych, kinaz MAP i Akt. Te ostatnie, poprzez fosforylację oraz aktywację ER i koaktywatorów w jądrze komórkowym, mogą inicjować transkrypcję [24–26]. Wzajemne oddziaływania pomiędzy receptorami ER i receptorami EGFR mogą sprawiać, że tamoksyfen w komórkach z nadekspresją HER-2 może działać nie jako antagonistą, lecz jak agonista [27]. Te oddziaływania, w literaturze angielskiej nazywane *crosstalk*, tłumaczą również większą skuteczność inhibitorów aromatazy niż tamoksyfenu w grupie pacjentek ER(+) i HER-2(+) [28]. Mechanizm działania inhibitorów aromatazy polega na obniżeniu poziomu estrogenu – a zatem leki te hamują zarówno ER jądrowe, jak i błonowe. Tamoksyfen jest antagonistą jądrowych ER α , ale może nasilać MISS i w przypadku nadekspresji EGFR lub HER-2 działać jak agonista.

Innym wytłumaczeniem oporności na leczenie hormonalne w grupie pacjentek z guzami HER-2(+) i ER α (+) jest mniejsza liczba receptorów estrogenowych. Potwierdzają to badania, w których receptory estrogenowe oznaczane są metodą ilościową. Wskazują na mniejszą liczbę receptorów estrogenowych w guzach pacjentek z nadekspresją receptora HER-2 [29].

Nie wiadomo jeszcze dokładnie, jaką rolę w zjawisku *crosstalk* odgrywają receptory estrogenowe β . Badania *in vitro* wskazują na ich powiązania z kinazami MAP i Akt [30].

W przedstawionym badaniu ważne wydaje się stwierdzenie w grupie pacjentek z nadekspresją HER-2 dużej częstości fenotypu ER β (-), PgR(-), ER β (+). Może to oznaczać, że istnieje grupa pacjentek uważanych obecnie za niewrażliwe na leczenie hormonalne, u których w przyszłości będzie można zastosować nowe leki hormonalne (np. wybiórczo oddziałujące na receptory β) [31].

Podsumowanie

W przedstawionym badaniu wykazano stosunkowo częstą ekspresję receptorów estrogenowych β w rakach piersi pacjentek z nadekspresją HER-2 (57%). W przeciwieństwie do ekspresji receptorów estrogenowych α nie stwierdzono zależności ekspresji receptorów estrogenowych β od stanu receptora HER-2. Częste występowanie fenotypu ER α (-), PgR(-), ER β (+) w rakach piersi pacjentek z nadekspresją HER-2 może wskazywać na potrzebę opracowania szczególnych form leczenia hormonalnego w tej grupie pacjentek.

Piśmiennictwo

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification on HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.

2. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.
3. Paterson MC, Dietrich KD, Danyluk J, et al. Correlation between c-erbB-2 amplification and risk of recurrent disease in node-negative breast cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 556-7.
4. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, Clark GM, Fernö M, Fuqua SA, Killander D, McGuire WL. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 4332-7.
5. Benz CC, Scott GK, Sarup JC, Johnson RM, Tripathy D, Coronado E, Shepard HM, Osborne CK. Estrogen dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 24: 85-95.
6. Wright C, Nicholson S, Angus B, Sainsbury JR, Farndon J, Cairns J, Harris AL, Horne CH. Relationship between c-erb B-2 protein product expression and response to endocrine therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1992; 65: 118-21.
7. Lipton A, Ali SM, Leitzel K, et al. Elevated serum HER-2/neu levels predict decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1467-72.
8. Borg A, Baldetorp B, Ferno M, Killander D, Olsson H, Ryden S, Sigurdsson H. ERBB2 amplification is associated with tamoxifen resistance in steroid – receptor positive breast cancer. *Cancer Lett* 1994; 81: 137-44.
9. Bianco AR, De Laurentis M, Carlomagno C, et al. 20 year update of the Naples GUN trial of adjuvant breast cancer therapy: evidence of interaction between c-erbB-2 expression and tamoxifen efficacy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 97A.
10. Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, et al. c-erbB-2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph node metastases. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2702-8.
11. Elledge RM, Green S, Ciocca D, et al. HER-2 expression and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 7-12.
12. Love RR, Duc NB, Havighurst TC, Mohsin SK, Zhang Q, DeMets DL, Allred DC. HER-2/neu overexpression and response to oophorectomy plus tamoxifen adjuvant therapy in estrogen receptor positive premenopausal women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 453-7.
13. Berry DA, Muss HB, Thor AD, et al. HER-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3471-9.
14. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5925-30.
15. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER- β : identification and characterisation of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996; 392: 49-53.
16. Speirs V. Oestrogen receptor β in breast cancer: good, bad or still too early to tell? *J Pathol* 2002; 197: 143-7.
17. Speirs V, Malone C, Walton DS, Kerin MJ, Atkin SL. Increased expression of estrogen receptor β mRNA in tamoxifen-resistant breast cancer patients. *Cancer Res* 1999; 59: 5421-4.
18. Elledge RM, Fuqua SA. Estrogen and progesterone receptors. In: *Diseases of the breast*. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al (eds). Williams and Wilkins, Lippincott, Philadelphia 2000; 471-88.
19. Spyrtatos F, Bouchet C, Ferrero-Pous M, Tubiana-Hulin M, Hacene K. Re: quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1417-8.
20. Tremblay GB, Tremblay A, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Labrie F, Giguère V. Cloning, chromosomal localization, and functional analysis of the murine estrogen receptor β . *Mol Endocrinol* 1997; 11: 353-65.
21. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β . *Endocrinology* 1998; 139: 4252-63.
22. Roger P, Sahla ME, Mäkelä S, Gustafsson JA, Baldet P, Rochefort H. Decreased expression of estrogen receptor beta protein in proliferative preinvasive mammary tumors. *Cancer Res* 2001; 61: 2537-41.
23. Park BW, Kim KS, Heo MK, Yang WI, Kim SI, Kim JH, Kim GE, Lee KS. The changes of estrogen receptor- β variants expression in breast carcinogenesis: decrease of estrogen receptor- β_2 expression is the key event in breast cancer development. *J Surg Oncol* 2006; 93: 504-10.
24. Osborne C K, Schiff R. Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1616-22.
25. Osborne CK, Bardou V, Hopp TA, et al. Role of the estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 353-61.
26. Kim R, Kaneko M, Arihiro K, Emi M, Tanabe K, Murakami S, Osaki A, Inai K. Extranuclear expression of hormone receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 1213-20.
27. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, Wakeling AE, Ali S, Weiss H, Schiff R. Mechanisms of tamoxifen resistance: Increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 926-35.
28. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: Evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3808-16.
29. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 142-53.
30. Duong BN, Elliott S, Frigo DE, et al. Regulation of estrogen receptor beta transcriptional activity in breast cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 8373-81.
31. Moy B, Goss PE. Estrogen receptor pathway: resistance to endocrine therapy and new therapeutic approaches. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4790-3.

Adres do korespondencji

dr med. **Maria Litwiniuk**
Klinika Onkologii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Łąkowa 1/2
61-878 Poznań
tel. +48 61 854 90 19
faks +48 61 854 90 72
e-mail: litwiniuk@skrzyinka.pl