

Az ösztrogénreceptor-béta expressziója invazív emlőtumorokban

Péter Ilona,¹ Számel Irén,² Péley Gábor³

Országos Onkológiai Intézet, ¹Humán és Kísérletes Daganatpatológiai Osztály,
²Klinikai Kísérleti Laboratóriumi Osztály, ³Általános- és Mellkassebészeti Osztály, Budapest

Az emlőrákos betegek hormonérzékenységének jellemzése céljából a daganatban kimutatható szteroidhormon-receptorokat rutinszerűen meghatározzák a mindennapi gyakorlatban. Az emberi ösztrogénreceptornak két fő izoformája (ER-alfa és ER-béta) ismert, amit két egymástól független gén kódol. Az ER-alfa és ER-béta gének nagyfokú homológiája ismeretes, azonban funkciójuk és eloszlásuk a különböző szövetekben egymástól jelentősen eltér. Az ER szerkezetéről és funkciójáról kialakított ismereteink elsősorban az ER-alfára vonatkoznak. Az ER-bétának a szerepéről még keveset tudunk. Az ép és daganatos emlőszövetek jelentős részében mindkét izoforma expresszálódik. Élettani szerepük megismerését nagyban előreviszik a velük szemben kialakított specifikus monoklonális ellenanyagok, amelyek a formalinban fixált szövetekből készített metszeteken, akár a paraffinban tárolt, korábban feldolgozott szövetekből készített metszeteken is képesek in situ immunhisztokémiai reakciót létrehozni. Vizsgálataink célja az emlőrákokban előforduló ER-béta és vele összefüggésben a progeszteronreceptor (PR) jelentőségének megismerése, hogy megtudjuk, mi a szerepük az emlőrákok szteroidhormonreceptor-státusában és az emlőrákos betegek hormonkezelésekor. 154 emlőrákos beteg daganatának ER-alfa- és PR-tartalmát párhuzamosan végzett immunhisztokémiai és biokémiai módszerrel határoztuk meg. Közülük 4 ER-alfa-/PR+ státusú esetben, és még további 5 hasonló esetben az ER-béta izoformát is kimutattuk in situ immunhisztokémiai módszerrel. Az eredményeket a daganatok szövettani típusa és differenciálódási foka összefüggésében analizáltuk. Következtetések: Az emlőrákok jelentős része ER+/PR+ ill. ER-/PR- csoportba sorolható. 1–2% körül várható az ER-alfa-/PR+ típusú daganat előfordulása, amikor ajánlatos rutinszerűen vizsgálni az ER-béta izoforma expresszióját, azért, hogy a mindennapi gyakorlatban az emlőrák ER/PR státusát és a prognózis/predikciót a valóságnak megfelelően ítéljük meg a betegek minél hatékonyabb kezelése érdekében. *Magyar Onkológia 48:63-69, 2004*

Steroid hormone receptors are used routinely to predict endocrine responsiveness in patients with breast cancer. Two oestrogen receptors (ERs): ER alpha and ER beta have been identified. Although ER alpha and ER beta genes share a large degree of homology, it is generally thought that their distribution and function are substantially different in many tissues. Both of them may be expressed in normal and neoplastic tissues of the breast. While much is known about ER alpha, the role of ER beta is still undefined, especially at the protein level. Recent development of reliable antibodies to ER beta has provided opportunity to test immunohistochemical reactions detecting ER beta in archival breast tumours. The aim of our study was to learn more about the cellular mechanisms underlying the relationship of ER beta and progesterone receptor (PR) in breast cancer tissues, discriminating between hormone-dependent and hormone-independent tumours. ER alpha and PR content of tumour tissues of 154 patients with breast cancer were tested by in situ indirect immunohistochemical method parallel with ligand binding biochemical assay. ER beta was detected in 8 ER alpha-/PR+ breast carcinomas by immunohistochemical method too. Steroid hormone receptor content was analysed comparing to the histologic type and grading of the tumours. Conclusions: A considerable part of breast carcinomas belongs to the ER+/PR+ and ER-/PR- groups. About 1–2% of the tumours is expected to be ER alpha-/ER beta+/PR+ type. In such cases ER alpha negative reaction together with PR positivity can signal the necessity of the immunohistochemical detection of ER beta in routine histopathological practice, presenting the precise steroid hormone receptor status for the most effective endocrine therapy of the patients. *Péter I, Számel I, Péley G. Expression of oestrogen receptor beta in invasive breast tumours. Hungarian Oncology 48:63-69, 2004*

Közlésre érkezett: 2004. január 20.
Elfogadva: 2004. február 25.

Levelezési cím: Dr. Péter Ilona, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.
Tel.: 1-224-8600, Fax: 1-224-8620, e-mail: helena@oncol.hu

A jelen közlemény a Biomedica Kft. támogatásával, a „Patológiai vizsgálatok az új évezredben” tárgyú szakmai továbbképző ülésen elhangzott előadás alapján készült.

Bevezetés

A szteroidhormonok szinte minden fontos élettani folyamatot befolyásolnak. Hatásuk széles körű: fontos szerepet játszanak a foetalis agy fejlődésének szabályozásától kezdve a pubertáson át, a szexuális fejlődés és érés kialakításában, a reprodukív folyamatok irányításában, a só- és vízháztartás szabályozásában, számos magatartásforma kialakításában és nem utolsósorban az ép és atypusos sejtek proliferációjában. Az elmúlt három évtizedben a szteroidhormonok hatásmechanizmusa jelentős részben tisztázódott (5, 9, 15, 19, 28).

A hormonok passzív diffúzió útján jutnak be a sejtekbe, ahol intracelluláris receptorfehérjéken keresztül nevezük azokat a sejteket, amelyek ilyen receptorfehérjéket termelnek. A szteroidhormon és receptora közötti kötődés feltétele a nagyfokú specificitás és kötődési affinitás.

A szteroid-/thyroid hormonreceptor szuperfamília receptorai transzkripciósfaktorként működnek. A ligandkötés eredményeként bizonyos gének promoter régióján keresztül génexpressziót indukálnak a célsejtekben. Az ösztrogénreceptor molekula (ER) két 65 kD-os alegységből áll. Green és mtsai a tisztított fehérjét monoklonális antitesttel tanulmányozva elkészítették az ER funkcionális domain térképét, ami kiindulási alapul szolgált az ER molekuláris mechanizmusának megértéséhez (7).

Az ER-specifikus antitest által felismert epitóp távol esik mind a receptor szteroidkötő, mind a DNS-kötő helyétől, így az antigén-antitest-kötődést sem a receptor ligandkötése, sem a nukleinsavhoz való kapcsolódása nem módosítja (19, 28).

Újabban fény derült arra, hogy az emberi ER-nek két izoformája létezik (ER-alfa és -béta), ame-

lyeket egymástól független gének kódolnak. Amit ma az ER struktúrájáról és funkciójáról tudunk, az elsősorban a már sok évvel ezelőtt klónozott ER-re, új nevén ER-alfára vonatkozik. Az ER-bétát 1996-ban klónozták patkányból és emberből nyert szövetekből. Az ép és daganatos emlőszövetek jelentős részében mindkét izoforma expresszálódik. Az ER-béta élettani szerepét napjainkban kezdjük részletesebben megismerni (2, 12, 16, 17, 24, 26, 29).

A szteroidhormonok, illetve a hatásuk felfüggesztésére alkalmazott antiszteroidok hatásmechanizmusával foglalkozó kutatások az utóbbi két évtizedben jelentős eredményeket értek el (3, 4, 8, 14, 15).

A hormonfüggő daganatok szisztémás kezelésekor az esetek jelentős részében jó eredmény várható, például postmenopausában az emlőrákos betegek gyakran adjuváns antiösztrógen (tamoxifen) terápiával gyógyíthatók.

Az emlőrákokban kimutatható ER-alfa és PR expressziójának vizsgálatára modellt alakítottunk ki, 154 emlőrákból párhuzamosan ligandkötésen alapuló biokémiai és immunhisztokémiai hormonreceptor-meghatározást végeztünk.

A szteroidhormonreceptor-státust összehasonlítottuk a daganatok szövettani típusával, differenciálódási fokával és az eredményeket a jelen közleményben ismertetjük.

Beteganyag és módszerek

Az Országos Onkológiai Intézetben a daganatpatológiai diagnosztikában az emlőrák ER- és PR-tartalmát a formalinban fixált, paraffin-alapú, indirekt jelölésű streptavidin-biotin (LSAB) immunhisztokémiai módszerrel vizsgáljuk. Korábban több évtizeden át a ligandkötésen alapuló biokémiai eljárást alkalmaztuk (28, 30).

A kétféle módszer eredményességének tesztelésére az elmúlt években vizsgált daganatok közül 154 esetben összehasonlító analízist végeztünk. Az összehasonlító vizsgálatok kiindulási alapja a daganatok szteroidhormonreceptor-tartalma volt, mellette figyelembe vettük a betegek korát, a daganat szövettani típusát és differenciálódási fokát. A szövettani diagnózis felállításakor az 1993-as Tumors of the Mammary Gland, AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) Atlas of Tumor Pathology sorozatban megjelent kötetben leírt osztályozást használtuk (20).

A vizsgált eseteket 161 emlőrákos beteg közül választottuk ki, ezek korcsoportok szerinti szövettani osztályozását az 1. ábrán tüntettük fel.

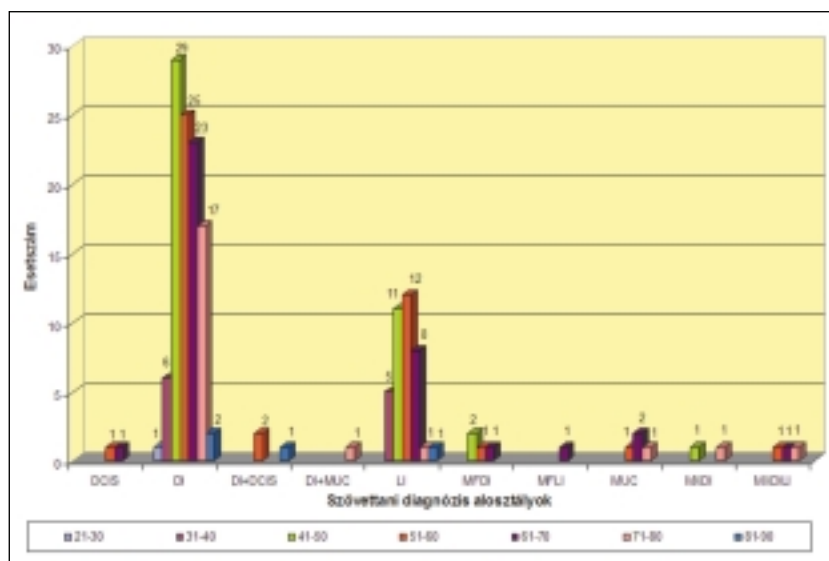
A szteroidhormon-receptorok kimutatása

Immunhisztokémia

Az emlődaganatok szteroidhormon-receptorainak kimutatása céljából indirekt immunhisztokémiai módszert alkalmaztunk (19). A hormonreceptor fehérjék kimutatásához a következő ellenanyagokat használtuk: ösztrogénreceptor-alfa: 1D5 monoklonális egér ellenanyag (1:40 hígítás,

1. ábra. A kórszövettani diagnózis és a korcsoport (év) szerinti megoszlás 161 emlőrákos beteg adatai alapján

Rövidítések: DCIS = ductalis carcinoma in situ, DI = ductalis invazív carcinoma, MUC = mucinosus carcinoma, LI = lobularis invazív carcinoma, MFDI = multifokális ductalis invazív carcinoma, MFLLI = multifokális lobularis invazív carcinoma, MXDI = kevert ductalis invazív carcinoma, MXDILI = kevert ductalis és lobularis invazív carcinoma



Dako A/S, Glostrup, Dánia), ösztrogénreceptor-béta1: PPG5/10 monoklonális egér ellenanyag (1:20 hígítás, Serotec, Kidlington, Oxford, EK) és progesteronreceptor: 1A6 monoklonális egér ellenanyag (1:50 hígítás, Dako A/S). A detektáláshoz LSAB2 HRP kiteset alkalmaztunk (Dako A/S). Az antigének kombinált feltárására túlnyomás, magas hőmérséklet, mikrohullámmal kiegészítve (0,01 M citrátpufferben, pH 6) szolgált. A reakciók értékelésekor a „cut-off” érték 10% volt, pozitívnak tartottuk a reakciót, ha a sejteknek több mint 10%-ában a sejtmagban intenzíven festődő reakciótermék jelent meg. Pozitív szöveti kontrollként ép emlőszövetet határolt fibroadenómát használtunk.

Biokémiai ligandkötő módszer

Az ER és a PR méréséhez szöveti homogenizátumból nyert cytosol preparátumokat használtunk. A mérésekhez a korábban részletesen leírt charcoal assay-t alkalmaztuk, amely a radioaktív tríciummal jelölt ösztradiol és progesteron kötődésén alapul (28).

Eredmények

Az Országos Onkológiai Intézetben kezelt betegek közül 1996. október és 1999. szeptember között 161 nőbeteg került a vizsgálatra bevonásra. A betegek átlagéletkora 57,4 év volt (26-89 év). A daganatok hisztopatológiai megoszlása 59% invazív ductalis carcinoma, 23% invazív lobularis carcinoma és 18% egyéb, mint például kevert invazív ductalis és ductalis carcinoma in situ, ke-

vert invazív ductalis és lobularis carcinoma, tubularis carcinoma, apocrin carcinoma volt.

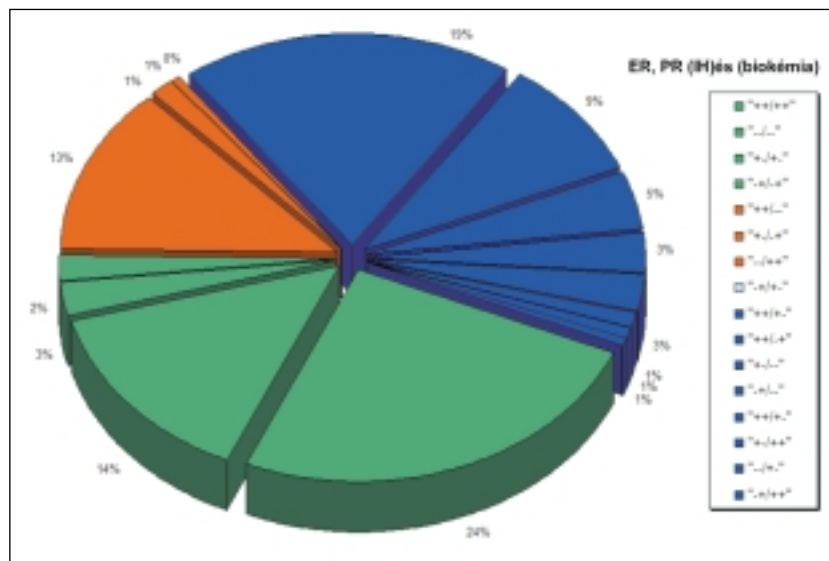
A rutin szövettani vizsgálatok során a jól differenciált rákok a betegek közel 75%-ában, a 41-80 év közötti korcsoportokban közel azonos gyakorisággal jelentkeztek (1. ábra).

Szteroidhormon-receptorok kimutatása

A szteroidhormonreceptor-státus ligandkötő biokémiai és in situ immunhisztokémiai meghatározásának eredményességét, a kétféle vizsgálat korrelációját 154 eset alapján analizáltuk. Az eredményeket a 2. ábrán tüntettük fel. A kétféle vizsgálatkor kapott eredmények az esetek 63%-ában megegyeztek.

2. ábra.

Az emlőrákban megjelenő ER és PR in situ indirekt immunhisztokémiai és ligandkötő biokémiai vizsgálata (összehasonlító elemzés 154 eset alapján)



1. táblázat. ER-alfa-/PR+ emlőrákok immunhisztokémiai és biokémiai vizsgálata a kor, nyirokcsomó-státus és a szteroidhormonreceptor-expresszió összefüggésében

Esetszám	Kor (év)	Szövettani besorolás	Daganat átmérője (mm)	Nyirokcsomók száma (áttétes/összes)	Szteroidhormon-receptorok expressziója				
					Immunhisztokémia			Biokémiai módszer	
					ER-alfa %	ER-béta %	PR %	ER (fmol/mg protein)	PR
1.	54	Fibroadenoma	16	NA	90	90	80	NA	NA
2.	44	Invazív ductalis carcinoma Gr I	16	0/10	0	60	90	0.0	2.4
3.	41	Invazív ductalis carcinoma Gr II	18	4/12	1	70	70	0.0	10.0
4.	49	Invazív ductalis carcinoma Gr III	30	2/11	0	30	40	0.0	27.4
5.	44	Invazív lobularis carcinoma Gr III	30	0/10	1	50	90	8.4	39.3
6.	47	Invazív ductalis carcinoma Gr II	13	0/10	3	50	50	47.6	83.2
7.	30	Invazív ductalis carcinoma Gr II	14	0/10	0	70	40	NA	NA
8.	44	Invazív ductalis carcinoma Gr III	17	0/10	0	80	15	NA	NA
9.	46	Invazív ductalis carcinoma Gr III	19	1/15	0	80	40	NA	NA

Rövidítések: ER=ösztrogénreceptor, PR=progesteronreceptor, NA=nincs adat, Gr=grade (fokozat)

Az esetek 13%-ában az in situ immunhisztokémiai vizsgálatkor mind az ER, mind a PR pozitív eredményt adott, a ligandkötéses biokémiai eljárással egyik receptor sem volt kimutatható. Ezekben az esetekben műtétkor 20 mm-nél nagyobb átmérőjű daganatot távolítottak el. Feltehető, hogy az in situ immunhisztokémiai eljárás során kimutatható fehérjék funkcionális aktivitása mutáció vagy egyéb ok következtében sérült. Az esetek 5%-ában az ER a biokémiai vizsgálatkor negatív volt, az immunhisztokémiai reakció pozitív eredményt adott, míg a PR mindkét módszerrel pozitívnak bizonyult. Ezeknél a betegeknél – az életkortól függően – az ovariális ciklus aktív volt, az endogén ösztrogén feltehetőleg elfedte a hormonkötő helyeket, ezért a biokémiai vizsgálatkor nem állt a radioaktív izotóppal jelölt hormon rendelkezésére szabad kötőhely, ugyanakkor az ER molekula antigéndetermináns része szabadon maradt, az antigén-antitest reakció kialakulhatott, az immunhisztokémiai eljárás sikeresen kivitelezhető volt.

Az indirekt immunhisztokémiai és ligandkötéses biokémiai vizsgálatok összehasonlításakor a vizsgálati anyagból az átlagtól eltérő eseteket elemezzük, amelyekre a szokatlan szteroidreceptorstátus vagy a sajátos kórlefordulás hívta fel a figyelmet (1. táblázat).

ER-béta immunhisztokémiai vizsgálata

Kilenc esetben (7 invazív ductalis carcinoma, 1 invazív lobularis carcinoma és 1 fibroadenoma) a paraffinos blokkból készített metszeteken az ER-béta izoforma kimutatására in situ indirekt immunhisztokémiai reakciót végeztünk el. Fénymikroszkópos vizsgálatkor az ép emlőmirigyekben a szokásos eloszlású és intenzitású nukleáris megjelenésű pozitív reakciót találtunk.

Az első esetben a fibroadenomában a daganatsejtek 90%-ában az ER-alfával megegyező intenzitású és eloszlású pozitív festődést találtunk, a PR 80%-ban volt kimutatható a sejtmagban (3. ábra A-D).

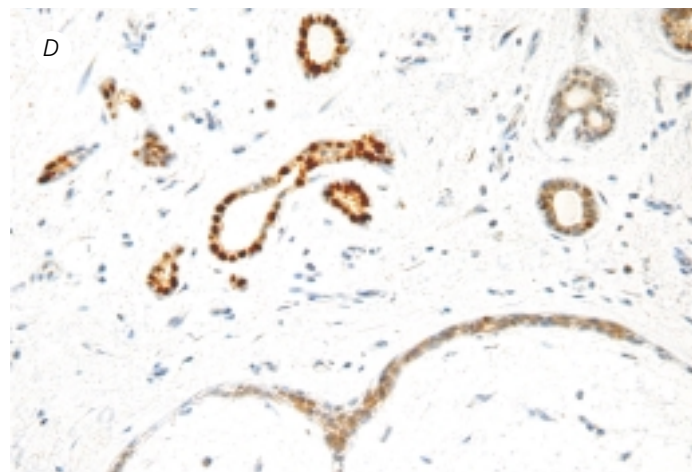
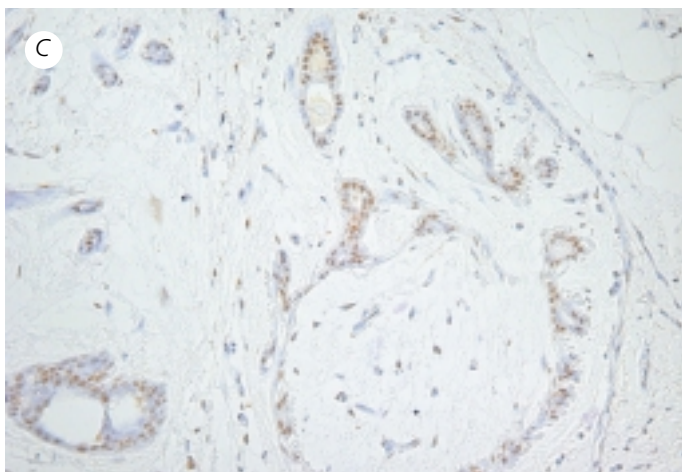
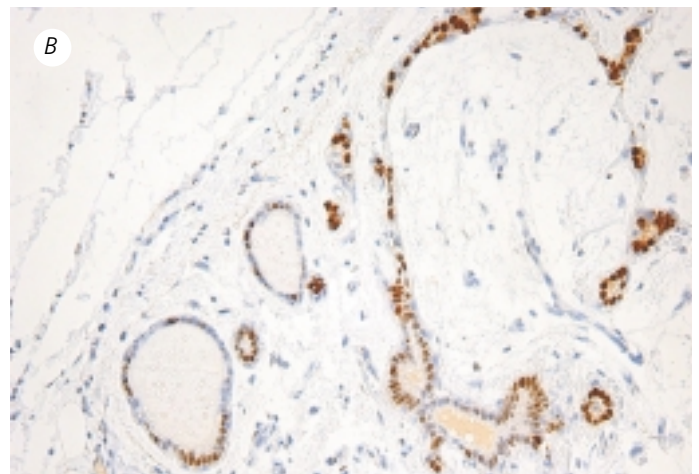
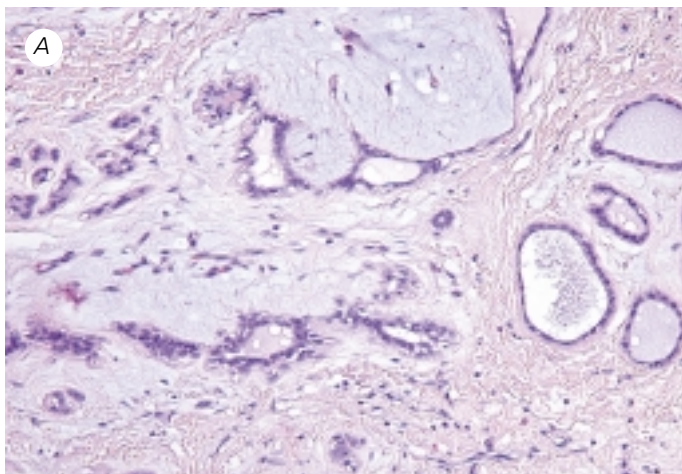
3. ábra. 54 éves nő bal oldali emlőjében kialakult 16 mm átmérőjű fibroadenoma.

A. Mesenchymalis sejtsegregény kötőszöveti alapállományban szűk lumenű ductusok helyezkednek el (Hematoxin-Eosin (H.E.), $\times 100$).

B. Az ER-alfa intenzív pozitív reakciója (barna reakciótermék) a hámsejtek 90%-ában a sejtmagban látható (in situ indirekt immunhisztokémiai reakció, H. magfestés, $\times 100$).

C. Az ER-béta intenzív pozitív reakciója a hámsejtek 90%-ában nukleáris megjelenésű pozitív festődést mutat (in situ indirekt immunhisztokémiai reakció, H. magfestés, $\times 100$).

D. A PR-nek a hámsejtek 80%-ában a sejtmagban intenzív pozitív festődése látható (in situ indirekt immunhisztokémiai reakció, H. magfestés, $\times 100$).



A 2., 3., 4. és 5. esetben a PR az immunhisztokémiai vizsgálatkor kiemelkedő pozitív festődést mutatott, a biokémiai módszerrel a 4. és 5. esetben is értékelhető pozitív eredményt adott. Ugyanakkor mind az ER biokémiai, mind az ER-alfa immunhisztokémiai vizsgálata negatív eredményt hozott, az ER-béta azonban a daganatsejtek 30–70%-ában a sejtmagban intenzív pozitív festődést mutatott (4. ábra A,B).

A 6. esetben a biokémiai ER-pozitivitás mellett az immunhisztokémiai reakcióban az ER-béta pozitív, az ER-alfa azonban negatív volt, míg a PR mindkét eljárással pozitív eredményt adott.

A 7., 8. és 9. esetben csak immunhisztokémiai vizsgálat történt. Az ER-alfa negatív eredménye mellett az ER-béta pozitív reakciója jó egyezést mutat a pozitív PR-rel, a szteroidhormonreceptor-státus egyértelműen meghatározható.

A daganatok szövettani típusa, differenciációs foka illetve a primer daganat eltávolításának időpontjában értékelhető nyirokcsomó-státus és az ER-alfa-/ER-béta+/PR+ státus között lényeges összefüggést nem találtunk. A vizsgált emlőrákok között mind ductalis, mind lobularis kiindulású invazívan terjedő típus előfordult, I, II és III differenciációs fokozatot találtunk. A nyirokcsomó-státus lényeges különbséget nem mutatott, esetenként tumormentes axilláris nyirokcsomóláncolat, más esetekben áttétes nyirokcsomók is feltűntek, lényegében azonos hormonreceptor-státus háttérében (1. táblázat).

Megbeszélés

Az ER-alfa és a PR az emlőrákos betegek endokrin kezelésének jó prognosztikai és prediktív markerei. Szteroidhormonreceptor-tartalmuk alapján az emlőrákok osztályozhatók, így jelentős részük ER+/PR+, ER-/PR- tartalommal jellemezhető. 1–2%-ban megjelenik az ER-alfa-/PR+ típus is, ami számos technikai és elméleti kérdést vet fel, és az emlőrákos betegek endokrin kezelésével kapcsolatos problémára hívja fel a figyelmet.

Vizsgálataink során a szteroidhormonreceptor-státus in situ immunhisztokémiai és ligandkötesen alapuló biokémiai meghatározásának eredményességét 154 esetet tanulmányozva analizáltuk, és a szakirodalomban található adatokkal megegyezően jó korrelációt találtunk (19, 30).

A reakciók értékelésekor az eseteknek közelítőleg 1%-a az ER-alfa-/PR+ típusú volt. Ez a csoport különös figyelmet érdemel az in situ immunhisztokémiai reakciók értékelésekor, mivel választani kell a következő lehetőségek közül: 1.) az ER-alfa hamis negatív, 2.) a PR hamis pozitív, 3.) mindkettő igaz.

Ha a hamis pozitív és hamis negatív reakció gyanúja felmerül, az ún. hibakeresés szabályai szerint kell végiggondolni és tesztelni az immunhisztokémiai módszerünket.

Az in situ immunhisztokémiai vizsgálatok elengedhetetlen feltétele, hogy a szövetalkotó molekulákat – így a fehérjetermészetű szteroidhormonreceptorokat is – a keletkezési helyükön megtartsuk, és megóvjuk az autolitikus enzimek károsító hatásától. Kémiai úton, leggyakrabban formaldehiddel rögzítjük a szöveteket. A rögzítést és a paraffinba ágyazást követően az antigéndeterminánsok többsége térbeli alakváltozást szenvedhet, vagy a rögzítőszertől okozott kötésektől hozzáférhetetlenné válhat. Ezért az immunreakció megelőzően az antigének reaktiválása céljából a formaldehid-paraffinos metszeteken antigénfeltárást kell végezni (19).

Az immunhisztokémiai receptormeghatározás széleskörű elterjedése a rögzített és beágyazott receptort is felismerni képes monoklonális antitestek kifejlesztésének köszönhető. Ma a legtöbb irodalmi adat az 1D5 klón-jelű ER-alfaspecifikus monoklonális antitesttel, az 1A6 klón-jelű PR-specifikus antitesttel és a PPG5/10 klón-jelű ER-béta1-specifikus antitesttel végzett vizsgálatokkal kapcsolatos (6, 8, 12, 21–27).

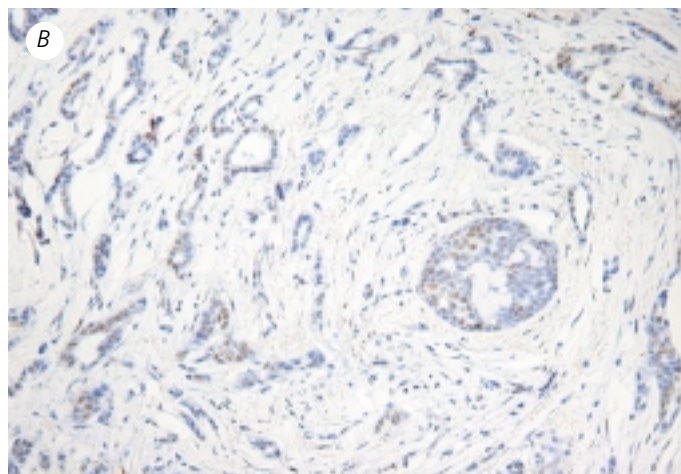
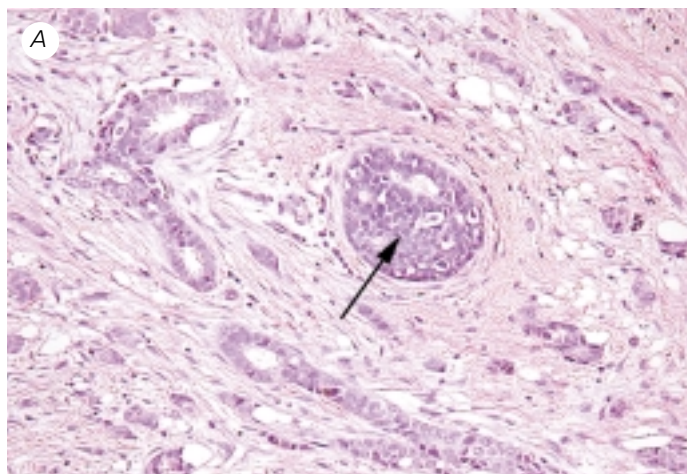
Az immunhisztokémiai módszer előnyei:

- Az egyes daganatsejtek receptortartalma fénymikroszkóppal szöveti környezetükben

4. ábra. 44 éves nő bal oldali emlőjében kialakult 16 mm átmérőjű invazív ductalis carcinoma (Grade I, ER-alfa: negatív, PR: 90%+)

A. Az atípusos daganatsejtek tubulusokat bélelnek, és középen intraductalis cribriform mintázat látható (nyíl). (H.E., x100).

B. Az ER-béta a daganatsejtek 60%-ában közepes erősségű pozitív nukleáris festődést mutat (in situ indirekt immunhisztokémiai reakció, H. magfestés, x100).



tanulmányozható, ami a heterogén felépítésű daganatoknál jelentős kiegészítő információt jelenthet.

- A biokémiai receptormeghatározáshoz elegenden méretű szövetekből, így pl. core- vagy tübiopszia során nyert mintából is végezhető megbízható receptormeghatározás.
- Az analizált receptormolekula antigén tulajdonsága, immunreaktivitása stabilabb, mint a biokémiai módszerrel vizsgált funkcionális ligandkötése.

Hátrányai:

- A hormonreceptorokat mint fehérjemolekulákat mutatja ki, funkcionális hormonkötő képességekéről nem ad felvilágosítást, így a hormonkezelés hatékonyságát csak becsülni tudjuk. Az ER funkcionális aktivitására csak indirekt úton következtethetünk, mégpedig az ösztrogén által szabályozottan expresszált PR, pS2 protein és cathepsin D mennyiségéből, ezért párhuzamos meghatározásuk mindenképpen célszerű.
- Ha a molekulában található antigéndetermináns szerkezeti mutáció révén vagy a szövetfeldolgozás (rögzítés/beágyazás) során megváltozik, az antigén a receptor-specifikus antitest számára rejtve marad, ezért hamis negatív eredményt kaphatunk. A receptorfehérje jelen van, kimutatni azonban nem tudjuk. Ilyen esetekben a megismételt reakcióhoz célszerű más antigénfeltárási protokollal és/vagy más antigéndeterminánsra specifikus antitesttel próbálkozni.

Az immunhisztokémiai receptormeghatározás standardizálása, külső- és belső minőségbiztosítása teremti meg a szteroidhormon-receptor kimutatásának megbízhatóságát.

Az ER és PR in situ immunhisztokémiai meghatározása az eredmények szemikvantitatív értékelését igényli az emlődaganatos beteg terápiás válaszképességének előrejelzéséhez. Ehhez meg kell állapítani, hogy a receptor-pozitív tumorsejtek aránya meghaladja-e az általánosan elfogadott 10%-os határértéket, ami felett a hormonterápia eredményessége valószínűsíthető (12, 19).

Az ER-béta izoforma fiziológiájáról viszonylag keveset tudunk. Az ER-alfa a 6-os kromozómán lokalizálódik, az ER-béta a 14-es kromozómán foglal helyet. Molekuláris szinten az ER-béta a klasszikus ER-alfával elsősorban a DNS-kötő és a ligandkötő domáinokban mutat nagyfokú homológiát. Az ER-béta nagy affinitással és specificitással köti az ösztradiolt, és képes transzkripciót is stimulálni (6, 10, 11, 13, 18, 21, 25).

Az ER-béta 5-ös exonjának megfelelő, 139 bázispárból álló szakasz hiányzik, aminek alapján feltételezhető, hogy az ER-alfánál gyengébb hormonkötő képességű (1, 5, 15). A vad típusú ER-béta hormonkötő kapacitása ugyanakkor jelentős. A ligandkötésen alapuló biokémiai vizsgálatok eredményét nem befolyásolja lényegesen az ER-alfa és ER-béta izoformák aránya (17). Az emlőrák endokrin kezelésének kutatási távlatairól, a

szteroidhormon-receptorok hatásmechanizmusáról, az ösztrogén-jelátvitelről, a szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok szerepéről az utóbbi években igen jelentős átfogó hazai tanulmányok jelentek meg (3, 4, 14).

Az ER-ek szöveti megoszlása egymástól eltér, míg az ER-alfa az endometriumban, a petefészekstromális sejteiben, az emlő ép és daganatos sejteiben van dominálón jelen, addig az ER-béta a granulosa-sejteiben, spermataidákban, endothel-sejteiben, a vese parenchymasejteiben, a csontokban mutatható ki túlsúlyban (5, 15, 22).

Az ép emlőben és az emlő rákos szöveteiben expresszáldó ER-bétáról az irodalomban megoszoló adatokat találunk. A nukleáris receptorfehérje in situ immunhisztokémiai kimutatása és az mRNS expressziójának PCR vizsgálati eredményei sok esetben nehezen hasonlíthatók össze (8, 17, 22, 26, 29). Legújában Shaaban és mtsai a legmagasabb átlagos ER-béta-expressziót a normális emlőmirigy-lobulusokban találták (22). Az ER-alfa-negatív invazív emlőrákok közül 33,81%-ban az ER-béta kimutatható volt, míg az ER-béta csökkent expressziója az emlőrák malignus progressziójának markere lehet. Vizsgálati anyagunkban magunk is tapasztaltuk, hogy az ER-alfa-negatív/PR-pozitív emlőrákban megjelent az ER-béta izoforma, ami magyarázatul szolgálhat abban a viszonylag kis számú esetben, amelynél régebben a „klasszikus” ER nem volt kimutatható, mégis a beteg igen kedvezően reagált a tamoxifen kezelésre.

Összegezve: a patológus számára a mindennapi daganatpatológiai diagnosztikai tevékenység során az emlőrákokban kimutatható PR-expresszió mértéke az, ami nyomravezető lehet a szteroidhormonreceptor-státus precíz meghatározásakor. ER-alfa-/PR+ típusú emlőrákok esetében szükség van az ER-béta kimutatására, mivel önmagában jelentkező PR+ reakció mellett nagy valószínűséggel az ER-béta kimutatható formában expresszáldódik. Fiatalkorú emlőrákos nőbetegeknél az ER-béta detektálása különösen fontos lehet az aromatáz-bénító kezelés indikálásakor.

Irodalom

1. Barkheim T, Carlsson B, Nilsson Y, et al. Differential response of estrogen receptor α and estrogen receptor β to partial estrogen agonists/antagonists. *Mol Pharmacol* 54: 105-112, 1998
2. Chi A, Chen X, Chirala M, et al. Differential expression of estrogen receptor beta isoforms in human breast cancer tissue. *Anticancer Res* 23: 211-216, 2003
3. Dancsó J, Cseh I, Fülöp V, és mtsai. Az ösztrogén jelátvitel és a szelektív ösztrogén receptor moduláció (SERM). *Magy Nőorv Lapja* 63: 113-118, 2000
4. Eckhardt S. Az emlőrák endokrin kezelésének kutatási távlatai. *Magy Onkol* 47: 133-140, 2003
5. Enmark E, Gustafsson JA. Oestrogen receptors - an overview. *J Intern Med* 246: 133-138, 1999
6. Fuqua SAW, Schiff R, Parra I, et al. Estrogen receptor α protein in human breast cancer: correlation with clinical tumor parameters. *Cancer Res* 63: 2434-2439, 2003
7. Green S, Walter P, Kumar V, et al. Human estrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to *erb-A*. *Nature* 320: 134-139, 1986
8. Iwase H, Zhang Z, Omoto Y, et al. Clinical significance of the expression of estrogen receptors α and β for

- endocrine therapy of breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 52(Suppl 1):S34-S38, 2003
9. Jensen EV, Jacobson HI. Basic guides to mechanism of estrogen action. *Recent Prog Horm Res* 18:387-414, 1962
 10. Kuiper GGJ, Enmark E, Peltö-Huikko M, et al. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:5925-5930, 1996
 11. Leygue E, Dotzlaw H, Lu B, et al. Estrogen receptor β : mine is longer than yours? *J Clin Endocrinol Metab* 83:3754-3755, 1998
 12. Mann S, Laucirica R, Carlson N. et al. Estrogen receptor beta expression in invasive breast cancer. *Hum Pathol* 32:113-118, 2001
 13. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER β : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Letters* 392:49-53, 1996
 14. Nagykálnay T. Szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM-ek) a gyakorlatban. *Magy Onkol* 46:165-175, 2002
 15. Nilsson S, Makela S, Treuter E, et al. Mechanism of estrogen action. *Physiol Rev* 81:1535-1565, 2001
 16. Omoto Y, Eguchi H, Yamamoto-Yamaguchi Y, et al. Estrogen receptor (ER) β 1 and ER β cx/ β 2 inhibit ER α function differently in breast cancer cell line MCF7. *Oncogene* 22:5011-5020, 2003
 17. Omoto Y, Kobayashi S, Inoue S, et al. Evaluation of oestrogen receptor β wild-type and variant protein expression, and relationship with clinicopathological factors in breast cancers. *Eur J Cancer* 38:380-386, 2002
 18. Paech K, Webb P, Kujiper GGJM, et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ER α and ER β at AP1 sites. *Science* 277:1508-1510, 1997
 19. Péter I, Számel I, Rhodes A, és mtsai. A szteroidhormon-receptorok immunhisztokémiai meghatározása és klinikai jelentősége. Az emlőrák aktuális kérdései. Szerk.: Tóth J és Péter I. Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest, 2002, pp. 148-163
 20. Rosen PP, Oberman HA. Tumors of the Mammary Gland. In: *Atlas of Tumor Pathology*. Third ser. Fasc.7. Publ. by Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1993
 21. Saji Sh, Omoto Y, Shimizu Ch, et al. Expression of estrogen receptor (ER) β cx protein in ER α -positive breast cancer: specific correlation with progesterone receptor. *Cancer Res* 62:4849-4853, 2002
 22. Shaaban AM, O'Neill PA, Davies MPA, et al. Declining estrogen receptor- β expression defines malignant progression of human breast neoplasia. *Am J Surg Pathol* 27:1502-1512, 2003
 23. Shaaban AM, O'Neill PA, Foster ChS. Re: Skliris et al. Evaluation of seven oestrogen receptor beta antibodies for immunohistochemistry, western blotting, and flow cytometry in human breast tissue. *J Pathol* 196: 155-162, 2002. *J Pathol* 199: 130-133, 2003
 24. Skliris GP, Carder PJ, Lansdown MRJ, et al. Immunohistochemical detection of ER β in breast cancer: towards more detailed receptor profiling? *Br J Cancer* 84:1095-1098, 2001
 25. Skliris GP, Munot K, Bell SM, et al. Reduced expression of oestrogen receptor β in invasive breast cancer and its re-expression using DNA methyl transferase inhibitors in a cell line model. *J Pathol* 201:213-220, 2003
 26. Skliris GP, Parkers AT, Limer JL, et al. Evaluation of seven oestrogen receptor β antibodies for immunohistochemistry, western blotting, and flow cytometry in human breast tissue. *J Pathol* 197:155-162, 2002
 27. Speirs V. Oestrogen receptor β in breast cancer: good, bad or still too early to tell? *J Pathol* 197:143-147, 2002
 28. Számel I. A szteroidhormon-receptor meghatározásának gyakorlata és klinikai jelentősége. Az emlőrák aktuális kérdései. Szerk.: Tóth J és Péter I. Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest, 2002, pp. 139-147
 29. Tong D, Schuster E, Seifert M, et al. Expression of estrogen receptor beta isoform in human breast cancer tissues and cell lines. *Breast Cancer Res Treat* 71:249-255, 2002
 30. Zafrani B, Aubriot M-H, Mouret E, et al. High sensitivity and specificity of immunohistochemistry for the detection of hormone receptors in breast carcinoma: comparison with biochemical determination in a prospective study of 793 cases. *Histopathology* 37:536-545, 2000