

Экспрессия эстрогеновых рецепторов в опухолях, отличных от рака молочной железы

Т. А. БОГУШ¹, Е. А. ДУДКО¹, А. А. БЁМЕ^{1,2}, Е. А. БОГУШ¹, Б. Е. ПОЛОЦКИЙ¹,
С. А. ТЮЛЯНДИН¹, М. И. ДАВЫДОВ¹

¹ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

² Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва

Estrogen Receptor Expression in Tumors Different from Breast Cancer

T. A. BOGUSH¹, E. A. DUDKO¹, A. A. BEME^{1,2}, E. A. BOGUSH¹, B. E. POLOTSKY¹, S. A. TJULJANDIN¹, M. I. DAVYDOV¹

N. N. Blokhin Russian Scientific Cancer Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Faculty of Fundamental Medicine, M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

Обзор данных литературы об экспрессии разных типов эстрогеновых рецепторов (ER α и ER β) в опухолях, отличных от рака молочной железы. Приведены данные о частоте экспрессии ER α и ER β в клетках немелкоклеточного и мелкоклеточного рака лёгкого, колоректального рака, в опухолях пищевода, яичников, предстательной железы и головного мозга. Показана высокая частота экспрессии ER в опухолях разных локализаций (до 50% случаев и более), различия в частоте экспрессии ER α и ER β , различия в прогностической значимости ER α и ER β , в предсказании агрессивности течения опухолевого процесса и разные биологические последствия (антагонистический и/или агонистический эффект) взаимодействия антиэстрогенов с ER α и ER β . Приведены данные сравнительной оценки экспрессии ER α и ER β в опухолях лёгких, в клетках рака яичников, простаты и соответствующих нормальных тканей. Авторы считают необходимым введение в клиническую рутинную практику дифференцированной оценки ER α и ER β не только в раке молочной железы, но и в опухолях разных локализаций. Обсуждаются перспективы применения антиэстрогенов (в частности, тамоксифена) в адъювантной терапии опухолей разных локализаций с положительным статусом эстрогеновых рецепторов.

Ключевые слова: эстрогеновые рецепторы, солидные опухоли человека, тамоксифен.

A review of the literature data on expression of estrogen receptor alpha and beta (ER α and ER β) in tumors different from breast cancer. The results regarding the ER α and ER β expression frequency in non-small cell and small cell lung cancer, colorectal cancer, esophageal, ovarian, prostate and brain tumors are presented. High frequency of estrogen receptor expression (in up to 50 and more per cent of cases) in various types of tumors, differences between ER α and ER β in expression frequency, prognostic significance and prediction of the neoplastic process aggressiveness as well as in biological implications of interaction with antiestrogens (antagonistic and/or agonistic effect) are shown. The data on comparative evaluation of ER α and ER β expression in lung, ovarian, prostate tumor cells and corresponding nonneoplastic tissues are reported. Authors consider necessary to include the ER α and ER β detection into the routine clinical practice not only in breast cancer but in other tumors as well. Prospects of the clinical application of antiestrogens, in particular tamoxifen, in adjuvant therapy of different tumors with positive ER status are discussed.

Key words: estrogen receptors, solid human tumors, tamoxifen.

Эстрогеновые рецепторы (ER) являются точкой приложения эндогенных и экзогенных стимуляторов пролиферативной активности клеток, то есть важнейшей клеточной мишенью, воздействуя на которую можно не только контролировать процессы канцерогенеза, но и подавлять рост уже трансформированных опухолевых клеток. Блестящим подтверждением этого является результат многолетнего, с начала 1970-х гг., применения тамоксифена у больных раком молочной железы с положительным статусом эстрогеновых рецепторов. Препарат позволяет значительно улучшить

отдалённые результаты хирургического лечения, снижая риск рецидива заболевания и смертность больных, эффективен в качестве средства адъювантной терапии. Противоопухолевое действие тамоксифена связывают в первую очередь с его способностью селективно блокировать эстрогеновые рецепторы, присутствующие в большинстве опухолевых клеток больных раком молочной железы, что и обуславливает гормональную чувствительность этих опухолей.

Однако за последние десятилетия опубликовано множество работ, свидетельствующих о наличии эстрогеновых рецепторов в клетках злокачественных опухолей различных локализаций (немелкоклеточный рак лёгкого, рак пищевода,

© Коллектив авторов, 2009

Адрес для корреспонденции: 115478 Москва, Каширское шоссе, 23. РОНЦ им. Н. Н. Блохина

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ, 2009, 54; 7–8

41

предстательной железы и др.). Естественно предположить, что применение тамоксифена в подобных случаях также может оказаться эффективным. Вместе с тем более или менее целостное представление о частоте встречаемости эстрогеновых рецепторов в опухолях, отличных от рака молочной железы, на сегодняшний день отсутствует. Целью написания данного обзора является систематизация этих сведений, а также выделение группы заболеваний, при которых применение тамоксифена представляется наиболее перспективным.

Немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ)

По данным большинства авторов, эстрогеновые рецепторы (ER) определяются в ткани НМРЛ более чем в половине случаев, что значительно превышает аналогичный показатель для нормальной лёгочной ткани; в среднем «ER-положительными» являются 60—80% опухолей [1—9]. При этом, как правило, не выявляется статистически достоверной корреляции между рецепторным статусом опухоли и её гистологическим типом [2, 5, 6, 9—12]. Исключение составляют аденокарциномы солидного строения, в которых ER определяются реже (в 32% случаев), чем в аденокарциномах других гистологических типов [1].

Однако, согласно некоторым из опубликованных исследований, частота определения ER в ткани немелкоклеточного рака лёгкого не превышает 20% [11, 13—15]. Такое расхождение результатов может быть связано как с различиями в иммунореактивности используемых антител, так и с отсутствием единого критерия «ER-позитивности» опухолей. Стоит отметить, что многие авторы учитывают экспрессию ER только ядерной локализации, тогда как показано не только наличие, но и чрезвычайная значимость цитозольных ER, опосредующих «быстрые» негеномные эффекты эстрогенов, такие как активация cAMP, Akt, MAPK путей внутриклеточной сигнализации [16—18].

В настоящее время все чаще проводится дифференциальный анализ экспрессии двух подтипов эстрогеновых рецепторов: ER β , описанного в 1996 г., и «классического» ER α . Результаты этих исследований достаточно противоречивы. По данным одних авторов, ER α и ER β встречаются в клетках НМРЛ с приблизительно одинаковой частотой, и их коэкспрессия наблюдается в 77% случаев [6]. Другие работы свидетельствуют о преобладании либо ER α [5], либо ER β [3, 4, 19], причём в последних авторы указывают на полное отсутствие ER α в исследованных образцах опухолей.

Весьма интересным представляется изучение возможной корреляции между уровнем экспрессии ER и половой принадлежностью больных немелкоклеточным раком лёгкого, однако и в этой

области очевиден недостаток данных. Отдельные работы свидетельствуют о большей встречаемости ER α в опухолевой ткани у женщин по сравнению с мужчинами [6]. Относительно ER β результаты исследований расходятся: по разным данным, уровень экспрессии ER α более высок у женщин [4, 6], у мужчин [3], либо не зависит от пола [2].

В одном из исследований на клеточных линиях, полученных из аденокарцином лёгкого, половые различия были выявлены не в уровне экспрессии, а в активности рецепторов [20]. Несмотря на то, что клетки, выделенные из опухолей пациентов обоего пола, проявляли сходную способность к связыванию лиганда, эстрадиол стимулировал пролиферацию только в клеточных линиях, полученных из опухолей женщин, и только в этих клетках антиэстрогены 4-гидрокситамоксифен и фульвестрант подавляли пролиферацию. Кроме того, в клеточных линиях, полученных из опухолей женщин, определяется более высокий уровень экспрессии коактиватора DRIP205. Таким образом, половые различия в этиологии и течении немелкоклеточного рака лёгкого могут быть обусловлены не только различиями в уровне эстрогенов и их рецепторов, но и корегуляторов активности эстрогеновых рецепторов. Безусловно, это очень интересное наблюдение, которое требует продолжения исследований.

Мелкоклеточный рак лёгкого (МРЛ)

Данные о наличии в ткани мелкоклеточного рака лёгкого эстрогеновых рецепторов, как впрочем, и других опухолевых маркеров, единичны. Причина этого очевидна — ограниченная возможность получения образцов для исследований, так как оперативное лечение МРЛ используется крайне редко. Тем не менее работы по изучению экспрессии эстрогеновых рецепторов в клетках МРЛ проводятся, и по их результатам ER-позитивные опухоли выявляются у 50—60% больных [3, 21].

Рак пищевода

Впервые результаты исследования эстрогеновых рецепторов в нормальной и малигнизированной ткани пищевода опубликованы в 1991 г. [22]: ER выявлены почти в 44% исследованных опухолей; в слизистой пищевода здоровых лиц рецепторы отсутствовали. Морфологический вариант опухоли в этой работе указан не был.

В ряде более поздних исследований ER были обнаружены как в аденокарциномах, так и в плоскоклеточном раке пищевода. Согласно [23], цитоплазматические ER α выявляются в 64,4%, а ядерные ER β — в 28, 8% случаев плоскоклеточного рака.

В то же время в аденокарциномах пищевода ER β экспрессируются в 100% случаев [24, 25]. Обращает

на себя внимание высокая частота экспрессии ER β и при Барреттовской метаплазии, которая расценивается как состояние, предшествующее аденокарциноме пищевода. Более того, доля ER β -позитивных образцов пищевода Барретта ниже при отсутствии дисплазии — около 65% [24, 25], чем при наличии — около 90% [25]. И для аденокарцином, и для плоскоклеточного рака пищевода характерна положительная зависимость уровня экспрессии ER β от стадии заболевания по классификации TNM [24, 26]. Таким образом, степень экспрессии обоих вариантов эстрогеновых рецепторов по мере прогрессирования заболевания возрастает. Однако в одной из работ для содержания ER β при плоскоклеточном раке пищевода описана противоположная закономерность. Согласно этому источнику, наличие ER α и отсутствие ER β в клетках опухоли является фактором неблагоприятного прогноза [22].

Опухоли яичников

Значимость эстрогенов в этиологии и патогенезе рака яичников, а также роль рецепторного статуса опухоли в прогнозе течения заболевания и чувствительности опухоли к химиотерапии активно изучается, но до сих пор точно не установлена.

При раке яичников различных гистологических типов (серозного, эндометриоидного, переходноклеточного и др.) эстрогеновые рецепторы обнаруживаются в 55—80% случаев [27—40]. Исключение составляют муцинозные карциномы, в которых эстрогеновые рецепторы определяются с низкой частотой — в 14% случаев [41] или их экспрессия не выявляется [42—44]. Частота экспрессии эстрогеновых рецепторов возрастает в ряду «норма — доброкачественная эпителиальная опухоль — рак яичников» [28], а при злокачественных новообразованиях этот показатель положительно коррелирует со стадией заболевания по классификации FIGO [45].

Определение подтипов рецепторов проводилось лишь в небольшом числе работ. ER α и ER β обнаруживаются в ткани рака яичников со сравнимой частотой, нередко наблюдается их коэкспрессия [29, 30, 46]. Однако, в отличие от ER α , содержание ER β в опухолевой ткани значительно ниже, чем в окружающей неизменённой ткани яичника [46, 47]. По мнению некоторых авторов, падение уровня ER β в опухолях яичника может служить показателем злокачественности опухолевой трансформации [47]. Несколько групп исследователей предлагают рассматривать в качестве такого критерия не изолированное снижение содержания ER β , а изменение соотношения экспрессии двух разновидностей эстрогеновых рецепторов (ER β /ER α), которое, как правило, уменьшается при раке яичников по сравнению с нормальной окружающей тканью [30, 46, 48].

Предпринимаются попытки определить зависимость экспрессии ER β от стадии онкологического процесса, но ясности в этом вопросе пока нет. По одним данным, частота экспрессии ER β в клетках I стадии превышает таковую при II—IV стадиях заболевания [47]. Однако высказываются и противоположные мнения [29].

Эстрогеновые рецепторы экспрессируются также в неэпителиальных новообразованиях яичника. В гранулёзоклеточных опухолях, а также в клеточных линиях, полученных из них, преобладающим типом рецепторов являются ER β , которые определяются в 66% случаев [49, 50], а в 79% опухолей Сертоли-Лейдига экспрессируются ER α [51].

Рак предстательной железы

Более или менее значительные уровни эстрогеновых рецепторов определяются в клетках предстательной железы как в норме, так и в злокачественных новообразованиях [52]. Поэтому особую важность приобретает сравнительный анализ содержания ER α и ER β в образцах рака предстательной железы, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и в здоровой ткани простаты. Подобный подход позволил выявить гиперэкспрессию ER α в опухолевых клетках, причем её степень возрастает по мере прогрессирования заболевания, достигая максимальных значений на поздних стадиях процесса. Содержание ER α выше в опухолях с клинически диагностированной резистентностью к гормональной терапии по сравнению с гормонально чувствительными новообразованиями [53, 54]. Частота встречаемости ER α в ткани рака предстательной железы составляет по разным оценкам от 8% [55] до 83% [52].

В норме ER α определяются преимущественно, если не исключительно, в строме органа [55, 56]: ER α -положительными являются около 15% клеток [56, 57]. При доброкачественной гиперплазии и раке предстательной железы содержание рецепторов в стромальном компоненте сохраняется на том же уровне. Основная же часть ER α при раке простаты локализована в клетках секреторного эпителия (при иммуногистохимическом исследовании специфически окрашиваются 80% эпителиальных клеток). При доброкачественной гиперплазии содержание ER α в эпителии имеет промежуточное значение между нормальной и малигнизированной тканью простаты — 10% [57].

Напротив, содержание ER β в опухолях предстательной железы снижается по сравнению с участками доброкачественной гиперплазии и окружающей нормальной тканью [55, 56, 58]: встречаемость ER β в них составляет 11, 24 и 100% соответственно [56]. Однако в некоторых исследо-

ваниях низкий уровень экспрессии ER β обнаруживался во всех участках простаты, поражённой злокачественным новообразованием [59].

Как и ER α , ER β при раке предстательной железы выявляются преимущественно в малигнизированном эпителии [60]. В опухоли ER-положительными являются 79% эпителиальных клеток, в участках доброкачественной гиперплазии — 30%, а в окружающей здоровой ткани простаты — только 13% эпителиальных клеток [57].

Имеется отрицательная зависимость между стадией рака предстательной железы и уровнем экспрессии ER β [53—55]. Рецепторы данного подтипа реже выявляются в опухолях, резистентных к гормональной терапии, по сравнению с чувствительными [53, 54, 59]. В рецидивах рака простаты ER β выявляются реже, чем в клетках первичных опухолей [60]. В то же время в отдалённых метастазах рака предстательной железы ER β экспрессированы в 80—100% случаев [61].

Опухоли головного мозга

Эстрогеновые рецепторы обнаруживаются в клетках глиом в 15—43% случаев [62—64]. Большим содержанием ER отличаются опухоли высокой степени злокачественности (III—IV степень по классификации ВОЗ) [63].

Данные литературы о содержании ER в менингиомах достаточно противоречивы. Частота встречаемости рецепторов по различным источникам колеблется от 0—5% [65—68] до 83—94% [69—71]. Тем не менее в большинстве исследований этот показатель составляет около 30—70% [62, 72—76], при этом не обнаружено корреляции со степенью злокачественности или гистологическим типом опухоли [70, 72]. При дифференцированной оценке разных типов рецепторов, частота экспрессии ER α определяется на уровне 68%, ER β — 44% [73]. В клетках менингиом эстрогеновые рецепторы экспрессируются чаще и в большей концентрации у женщин, чем у мужчин [71, 76, 77].

В медуллобластомах ER встречаются в 75—100% случаев [62, 78]. Согласно одной из недавних публикаций [78], преобладающим типом рецепторов в этих опухолях являются ER β , обнаруженные во всех исследованных образцах, тогда как низкие уровни ER α выявляются только в 41% медуллобластом.

Среди аденом гипофиза наиболее часто, в 60—100% случаев, эстрогеновые рецепторы определяются в клетках пролактином [79—83]. Встречаемость рецепторов не зависит от пола и гормонального статуса пациентов, хотя у женщин репродуктивного возраста эстрогеновые рецепторы в опухолевых клетках выявляются чаще, чем у женщин в менопаузе и у мужчин (в 90, 67 и 60% образцов соответственно) [81]. Рецидивирующие опухоли реже первичных экспрессируют ER [81].

Во всех ER-положительных пролактиномах выявляется коэкспрессия ER α и ER β [82].

Влияние секреторного фенотипа пролактином на уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов не вполне очевидно. Авторы некоторых работ сообщают, что все исследованные аденомы, продуцирующие помимо пролактина один или несколько других гормонов (СТГ, ФСГ, АКТГ), являются ER-положительными [80] по обоим подтипам рецепторов [82]. По другим данным, лишь 13% аденом, продуцирующих СТГ и пролактин, содержат эстрогеновые рецепторы [84]. В то же время большинство опухолей, продуцирующих только соматотропин, являются ER α -отрицательными, однако в 80—100% случаев экспрессируют ER β [82, 85].

Среди других типов аденом гипофиза стоит упомянуть опухоли, секретирующие гонадотропные гормоны. В 29—50% случаев эти опухоли ER-положительные [82, 84], причём часто выявляется коэкспрессия ER α и ER β [82].

Микроаденомы гипофиза, в отличие от макроаденом, практически никогда не содержат эстрогеновых рецепторов [84, 86]. Есть сообщения о наличии ER в клетках некоторых краниофарингиом [87], невриноме [62, 77], метастазов в мозг опухолей различной первичной локализации [62, 88, 89].

Колоректальный рак

Эстрогеновые рецепторы определяются в клетках слизистой оболочки кишечника у 20—100% пациентов колоректальным раком [90—103], причём в большинстве исследований этот показатель принимает значения от 30 до 60% [92—96, 98, 100—103]. ER чаще выявляются в опухолях ободочной, чем прямой кишки [96, 99]. Достоверных различий встречаемости ER в участках злокачественной трансформации и в ткани здоровой кишечной стенки у больных колоректальным раком не выявлено [90, 91, 96, 97, 100]. То же касается и концентрации белка [91, 92, 96, 97, 103]. Степень экспрессии ER в клетках злокачественного новообразования не коррелирует с полом пациентов [90, 91, 97, 99, 104], размером и гистологическим типом опухоли, стадией заболевания [90, 91, 95, 97], показателями выживаемости [91, 98].

Основная ценность приведённых данных в том, что они демонстрируют наличие эстрогеновых рецепторов в опухолях толстой кишки в большом количестве случаев. Однако, несомненно, ключом к пониманию роли эстрогеновых рецепторов в процессах канцерогенеза может быть только дифференциальная оценка экспрессии ER α и ER β . С внедрением в практику соответствующих методик выяснилось, что преобладающим вариантом в стенке толстой кишки является ER β [105, 106], экспрессия которого в здоровой ткани наблюдается в

100% случаев [106—108]. Опухолевая ткань отличается от окружающей нормальной ткани более низким содержанием рецепторов [106—108]. Так, отсутствие ER β выявлено в 21—42% случаев рака толстой кишки [108—110].

Утрата ER β ассоциирована с процессом дифференцировки клеток: степень экспрессии ER β максимальна на ранних этапах канцерогенеза и минимальна — на поздних стадиях колоректального рака [108, 111—113]. Таким образом, по мере прогрессирования заболевания количество эстрогеновых рецепторов в опухоли падает. Интересно, что такой корреляции не установлено при сравнении уровней мРНК ER β в клетках опухоли и здоровой ткани [106, 109, 114], то есть процессы, ведущие к снижению экспрессии ER β при злокачественной трансформации, имеют место на посттранскрипционном этапе [106, 109]. Описанные закономерности справедливы для пациентов обоего пола [108, 112, 113]. Однако некоторые авторы описывают более очевидное их проявление у мужчин [112], другие — у женщин [105]. Предполагается, что ER β участвуют в механизмах защиты против канцерогенеза в стенке толстой кишки [107, 108, 113]. Наличие в клетках опухоли именно ER β (а не интегральный показатель ER-позитивности) рассматривается рядом исследователей в качестве фактора, улучшающего прогноз при колоректальном раке [108].

Уровень экспрессии второго подтипа эстрогеновых рецепторов, ER α , в здоровой ткани кишечной стенки оценивается как крайне низкий [106, 107] и либо остается неизменным [105, 106], либо незначительно повышается в участках малигнизации слизистой [109]. ER α обнаруживаются в клетках рака толстой кишки в 25—100% случаев [109, 112, 114] в концентрациях значительно меньших, чем ER β [105]. По результатам одного из исследований, концентрация ER α в клетках опухоли повышена по сравнению с окружающей здоровой тканью у пациентов мужского пола, тогда как у женщин в аналогичных случаях уровни экспрессии белка достоверно не отличаются [112].

Заключение

Итак, анализ данных литературы показывает, что экспрессия эстрогеновых рецепторов в ткани рака молочной железы — это не уникальное свойство, присущее только этой опухоли. Это характеристика новообразований разных локализаций, разного гистологического строения, с разной агрессивностью течения болезни и чувствительностью к химиотерапии. При этом показано, что стимуляция пролиферации клеток под воздействием эстрогенов реализуется во всех клетках с экспрессией как α , так и β эстрогеновых рецепторов [115, 116]. Эффект реализуется на

уровне стимуляции транскрипции ДНК или активации внегеномных сигнальных путей и не является тканеспецифическим [117, 118]. Не специфическим по отношению к ткани является и ингибирование пролиферации клеток с экспрессией эстрогеновых рецепторов при воздействии антиэстрогенов [119].

Почему же, имея в виду, что эстрогеновые рецепторы являются точкой приложения эндогенных и экзогенных стимуляторов пролиферативной активности клеток, состояние этой клеточной мишени оценивается только в опухолях молочной железы? Почему не предпринимаются попытки инактивировать эту прогностически неблагоприятную клеточную мишень в опухолях разных локализаций? Почему для этой цели не используется антиэстроген тамоксифен, который представляет пример уникального таргетного препарата? Уникального в том смысле, что безусловно доказана не только его эффективность, но и связь эффективности с ингибированием клеточной мишени — эстрогеновых рецепторов.

Это вопросы, на которые трудно дать мотивированный ответ. Нам представляется, что главной причиной является тенденция, наметившаяся в последние годы. Это увлечение созданием и оценкой эффективности новых препаратов. Часть из них, по существу, является воссозданием классических противоопухолевых лекарств с минимальными модификациями. Другие — относятся к так называемым таргетным препаратам, которые создаются с целью контролировать рост опухоли, воздействуя на одну из биологически важных клеточных мишеней.

Не давая оценки эффективности конкретных лекарств, созданных в русле этих направлений, отметим, что хотя в их развитие и вкладываются огромные средства, результаты более чем скромные. При этом разработка рациональных подходов к оптимизации уже используемых в клинике противоопухолевых препаратов практически полностью остановлена, хотя эффективность многих из них еще не исчерпана. Например, практически не исследуются подходы к снижению токсичности противоопухолевых препаратов и к повышению эффективности терапии за счёт сохранения временной и повышения дозовой нагрузки лечения, хотя плодотворность этого доказана не только экспериментально, но и в клинике. Хрестоматийные примеры — комбинация лейковорина с метотрексатом, водная нагрузка при назначении цисплатина, увеличение продолжительности инфузионного введения цитостатиков и т. д.

Вернёмся к экспрессии эстрогеновых рецепторов и к перспективам применения тамоксифена при лечении ER-положительных опухолей, отличных от рака молочной железы. Считаем, что

Частота и прогностическая значимость экспрессии эстрогеновых рецепторов в опухолях, отличных от рака молочной железы

Заблевание	Частота экспрессии, % *		Прогноз **	
	ER α	ER β	ER α	ER β
Рак лёгкого				
немелкоклеточный	60—85	50—90 (>N)	«—»	«+»
мелкоклеточный	57	50 (>N)		
Рак пищевода				
аденокарцинома		100		«—»
плоскоклеточный	64	29	«—»	
Рак яичников	50—80 (>N)	80 (<N)	«—»	«+»
Рак простаты	8—80 (>N)	11 (<N)	«—»	«+»
Колоректальный рак	25—100	55—80		«+»
Опухоли головного мозга				
глиома	15—43			
менингиома	68	44		
медуллобластома	41	100		

Примечание. * — указан диапазон показателей частоты экспрессии эстрогеновых рецепторов, полученных разными авторами методом иммуногистохимии. >N или <N — частота экспрессии ER в опухоли больше или меньше в сравнении с соответствующей нормальной тканью. ** — «—» или «+» — неблагоприятная или благоприятная прогностическая значимость экспрессии ER соответственно.

есть все основания для проведения работы в следующем направлении.

Прежде всего, необходимо «внедрить в умы» клиницистов, что определение статуса эстрогеновых рецепторов в опухоли обязательно для всех новообразований человека, а не только для рака молочной железы. Обязательно потому, что эстрогеновые рецепторы, как упоминалось выше, являются важнейшей клеточной мишенью эндогенных и экзогенных стимуляторов пролиферативной активности, независимо от того, в какой ткани они экспрессированы.

При этом чрезвычайно важно проводить дифференцированную оценку ER α и ER β , поскольку последствия блокирования разных типов эстрогеновых рецепторов различны. В частности, при взаимодействии антиэстрогенов с ER β реализуется только антагонистический эффект, тогда как воздействие на ER α сопровождается и агонистическими проявлениями [120]. Показано также, что прогностическая значимость разных типов рецепторов при оценке агрессивности течения заболевания различна.

Так, экспрессия ER β в ткани немелкоклеточного рака лёгкого прогнозирует более благоприятное течение болезни в сравнении с группой больных, в опухоли которых ER β отсутствуют [4, 5]. Напротив, наличие в опухолевой ткани ER α является фактором, ухудшающим прогноз [5, 121]. Прогрессирование заболевания сопровождается снижением экспрессии ER β [4] и повышением экспрессии ER α [121].

Сходные закономерности характерны для рака яичников [30, 46—48] и предстательной железы [53—58]. При этих заболеваниях выявление ER β в опухолевой ткани также является фактором прогноза более благоприятного течения болезни,

тогда как экспрессия ER α , наоборот, ухудшает прогноз. Есть основание рассматривать экспрессию ER β как прогностически благоприятный маркер и при колоректальном раке [107, 108, 113].

К сожалению, даже в ведущих научных центрах до настоящего времени эти чрезвычайно важные данные игнорируются, и статус эстрогеновых рецепторов даже в опухолях молочной железы оценивается по старинке — определяют уровень эстрогеновых рецепторов «вообще».

Отмена «привилегированного» положения рака молочной железы и введение в клиническую практику обязательной дифференцированной оценки статуса эстрогеновых рецепторов в опухолях разных локализаций позволит расширить показания к использованию антиэстрогенов. Мы считаем, в частности, что есть все основания рассчитывать на сходный с раком молочной железы положительный эффект тамоксифена (имеется в виду контроль прогрессирования заболевания), прежде всего, при его адъювантном применении у больных с положительным статусом эстрогеновых рецепторов в опухолях разных локализаций.

Завершая анализ данных литературы об экспрессии эстрогеновых рецепторов в солидных опухолях, отличных от рака молочной железы, нам бы хотелось обратиться к таблице и подчеркнуть еще раз следующее.

Во-первых, частота экспрессии эстрогеновых рецепторов при многих локализациях и в разных гистологических типах новообразований столь же высока и даже выше показателя, выявляемого в опухолях молочной железы — у половины, а иногда и у большего числа пациентов. В том числе и в опухолях, результаты химиотерапии которых нельзя признать удовлетворительными. Наиболее показательные примеры — тяжкие по

течению и неблагоприятные по исходу рак лёгкого и пищевода.

Во-вторых, не вызывают сомнения различия в экспрессии эстрогеновых рецепторов в опухолях разных локализаций и в соответствующей нормальной ткани, что является свидетельством участия эстрогеновых рецепторов в процессе канцерогенеза.

И наконец, очевидна различная прогностическая значимость разных типов эстрогеновых рецепторов: благоприятный прогноз течения болезни при экспрессии в опухоли эстрогеновых рецепторов β и неблагоприятный — при выявлении эстрогеновых рецепторов α .

Это указывает на безусловную необходимость дифференцированной оценки статуса эстрогено-

вых рецепторов в опухоли не только у больных раком молочной железы. Выявление эстрогеновых рецепторов в разных опухолях позволит в определённых клинических ситуациях, как и при раке молочной железы, использовать эти данные как показание к применению антиэстрогенов. Кроме того, эстрогеновые рецепторы α и β должны использоваться в ряду прочих прогностически важных показателей как маркеры агрессивности течения опухолевого процесса. И не только рака молочной железы.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (гранты №№ 07-04-00082 и 08-04-13647).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ali G., Donati V., Loggini B. et al. Different estrogen receptor beta expression in distinct histologic subtypes of lung adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2008; 39: 10:1465—1473.
2. Skov B. G., Fischer B. M., Pappot H. Oestrogen receptor beta over expression in males with non-small cell lung cancer is associated with better survival. *Lung Cancer* 2008; 59: 1: 88—94.
3. Schwartz A. G., Prysak G. M., Murphy V. et al. Nuclear estrogen receptor beta in lung cancer: expression and survival differences by sex. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 20: 7280—7287.
4. Wu C. T., Chang Y. L., Shih J. Y., Lee Y. C. The significance of estrogen receptor beta in 301 surgically treated non-small cell lung cancers. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 4: 979—986.
5. Kawai H., Ishii A., Washiya K. et al. Estrogen receptors alpha and beta are prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 14: 5084—5089.
6. Fasco M. J., Hurteau G. J., Spivack S. D. Gender-dependent expression of alpha and beta estrogen receptors in human nontumor and tumor lung tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 188: 1—2: 125—140.
7. Dabbs D. J., Landreneau R. J., Liu Y. et al. Detection of estrogen receptor by immunohistochemistry in pulmonary adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 2:403—406.
8. Yang M. H. Estrogen receptor in female lung carcinoma. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1992; 15: 3: 138—140, 189.
9. Beattie C. W., Hansen N. W., Thomas P. A. Steroid receptors in human lung cancer. *Cancer Res* 1985; 45: 9: 4206—4214.
10. Traynor A. M., Schiller J. H., Stabile L. P. et al. Pilot study of gefitinib and fulvestrant in the treatment of post-menopausal women with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 64: 1: 51—59.
11. Radzikowska E., Langfort R., Giedronowicz D. Estrogen and progesterone receptors in non small cell lung cancer patients. *Ann Thorac. Cardiovasc Surg* 2002; 8 (2): 69—73.
12. Cagle P. T., Mody D. R., Schwartz M. R. Estrogen and progesterone receptors in bronchogenic carcinoma. *Cancer Res* 1990; 50: 20: 6632—6635.
13. Lau S. K., Chu P. G., Weiss L. M. Immunohistochemical expression of estrogen receptor in pulmonary adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2006; 14: 1: 83—87.
14. Di Nunno L., Larsson L. G., Rinehart J. J., Beissner R. S. Estrogen and progesterone receptors in non-small cell lung cancer in 248 consecutive patients who underwent surgical resection. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 10: 1467—1470.
15. Su J. M., Hsu H. K., Chang H. et al. Expression of estrogen and progesterone receptors in non-small-cell lung cancer: immunohistochemical study. *Anticancer Res* 1996; 16: 6B: 3803—3806.
16. Zhang G., Liu X., Farkas A. M. et al. Estrogen receptor beta functions through nongenomic mechanisms in lung cancer cells. *Mol Endocrinol* 2009; 23: 2: 146—156.
17. Márquez-Garbán D. C., Chen H. W., Fishbein M. C. et al. Estrogen receptor signalling pathways in human non-small cell lung cancer. *Steroids* 2007; 72: 2: 135—143.
18. Pietras R. J., Márquez D. C., Chen H. W. et al. Estrogen and growth factor receptor interactions in human breast and non-small cell lung cancer cells. *Ibid* 2005; 70: 5—7: 372—381.
19. Wu C. T., Chang Y. L., Lee Y. C. Expression of the estrogen receptor beta in 37 surgically treated pulmonary sclerosing hemangiomas in comparison with non-small cell lung carcinomas. *Hum Pathol* 2005; 36: 10: 1108—1112.
20. Dougherty S. M., Mazhawidza W., Bohn A. R. et al. Gender difference in the activity but not expression of estrogen receptors alpha and beta in human lung adenocarcinoma cells. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 1: 113—134.
21. Sica G., Wagner P. L., Altorki N. et al. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in primary pulmonary neuroendocrine tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 12: 1889—1895.
22. Wang L. Y. Estrogen and progesterone receptors in esophageal carcinoma cells. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1991; 13: 1: 23—25.
23. Nozoe T., Oyama T., Takenoyama M. et al. Significance of immunohistochemical expression of estrogen receptors alpha and beta in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 14: 4046—4050.
24. Liu L., Chirala M., Younes M. Expression of estrogen receptor-beta isoforms in Barrett's metaplasia, dysplasia and esophageal adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2004; 24: 5A: 2919—2924.
25. Akgun H., Lechago J., Younes M. Estrogen receptor-beta is expressed in Barrett's metaplasia and associated adenocarcinoma of the esophagus. *Ibid* 2002; 22: 3: 1459—1461.
26. Kalayarasan R., Ananthkrishnan N., Kate V., Basu D. Estrogen and progesterone receptors in esophageal carcinoma. *Dis. Esophagus* 2008; 21: 4: 298—303.
27. García-Velasco A., Mendiola C., Sánchez-Muñoz A. et al. Prognostic value of hormonal receptors, p53, ki67 and HER2/neu expression in epithelial ovarian carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2008; 10: 6: 367—371.
28. De Sousa Damião R., Fujiyama Oshima C. T., Stávale J. N., Gonçalves W. J. Analysis of the expression of estrogen receptor, progesterone receptor and chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor I in ovarian epithelial cancers and normal ovaries. *Oncol Rep* 2007; 18: 1: 25—32.
29. Han L. P., Dong Z. M., Qiao Y. H. et al. Expressions of estrogen receptor subtypes in epithelial ovarian carcinomas. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006; 37: 4: 606—610.
30. Pujol P., Rey J. M., Nirde P. et al. Differential expression of estrogen receptor-alpha and -beta messenger RNAs as a potential marker of ovarian carcinogenesis. *Cancer Res* 1998; 58: 23: 5367—5373.
31. Fischer-Colbrie J., Witt A., Heinzl H. et al. EGFR and steroid receptors in ovarian carcinoma: comparison with prognostic parameters and outcome of patients. *Anticancer Res* 1997; 17: 1B: 613—619.
32. Kieback D. G., McCamant S. K., Press M. F. et al. Improved prediction of survival in advanced adenocarcinoma of the ovary by immunocytochemical analysis and the composition adjusted receptor level of the estrogen receptor. *Cancer Res* 1993; 53: 21: 5188—5192.
33. Rose P. G., Reale F. R., Longcope C., Hunter R. E. Prognostic significance of estrogen and progesterone receptors in epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 2: 258—263.

34. Masood S., Heitmann J., Nuss R. C., Benrubi G. I. Clinical correlation of hormone receptor status in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 1: 57–60.
35. Anderl P., Futh L. C., Daxenbichler G. et al. Correlation between steroid hormone receptors, histological and clinical parameters in ovarian carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1988; 25: 2: 135–140.
36. Nardelli G. B., Lamaina V., Dal Pozzo M., Onnis G. L. Determination of ER in ovarian cancer using monoclonal antibody technology. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1987; 14: 3–4: 185–187.
37. Sutton G. P., Senior M. B., Strauss J. F., Mikuta J. J. Estrogen and progesterone receptors in epithelial ovarian malignancies. *Gynecol Oncol* 1986; 23: 2: 176–182.
38. al-Timimi A., Buckley C. H., Fox H. An immunohistochemical study of the incidence and significance of sex steroid hormone binding sites in normal and neoplastic human ovarian tissue. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4: 1: 24–41.
39. Teufel G., Geyer H., de Gregorio G. et al. Estrogen and progesterone receptors in malignant ovarian neoplasms. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1983; 43: 12: 732–740.
40. Willcocks D., Toppila M., Hudson C. N. et al. Estrogen and progesterone receptors in human ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1983; 16: 2: 246–253.
41. Bizzi A., Codegani A. M., Landoni F. et al. Steroid receptors in epithelial ovarian carcinoma: relation to clinical parameters and survival. *Cancer Res* 1988; 48: 21: 6222–6226.
42. Vang R., Gown A. M., Barry T. S. et al. Immunohistochemistry for estrogen and progesterone receptors in the distinction of primary and metastatic mucinous tumors in the ovary: an analysis of 124 cases. *Mod Pathol* 2006; 19: 1: 97–105.
43. Shiohara S., Shiozawa T., Shimizu M. et al. Histochemical analysis of estrogen and progesterone receptors and gastric-type mucin in mucinous ovarian tumors with reference to their pathogenesis. *Cancer* 1997; 80: 5: 908–916.
44. Ford L. C., Berek J. S., Lagasse L. D. et al. Estrogen and progesterone receptors in ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 3: 299–304.
45. Høgdall E. V., Christensen L., Høgdall C. K. et al. Prognostic value of estrogen receptor and progesterone receptor tumor expression in Danish ovarian cancer patients: from the 'MALOVA' ovarian cancer study. *Oncol Rep* 2007; 18: 5: 1051–1059.
46. Lindgren P. R., Cajander S., Bäckström T. et al. Estrogen and progesterone receptors in ovarian epithelial tumors. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 221: 1–2: 97–104.
47. Chan K. K., Wei N., Liu S. S. et al. Estrogen receptor subtypes in ovarian cancer: a clinical correlation. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1: 144–151.
48. Fujimoto J., Hirose R., Sakaguchi H., Tamaya T. Clinical significance of expression of estrogen receptor alpha and beta mRNAs in ovarian cancers. *Oncology* 2000; 58: 4: 334–341.
49. Chu S., Mamers P., Burger H. G., Fuller P. J. Estrogen receptor isoform gene expression in ovarian stromal and epithelial tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3: 1200–1205.
50. Chu S., Nishi Y., Yanase T. et al. Transrepression of estrogen receptor beta signalling by nuclear factor-kappaB in ovarian granulosa cells. *Mol Endocrinol* 2004; 18: 8: 1919–1928.
51. Farinola M. A., Gown A. M., Judson K. et al. Estrogen receptor alpha and progesterone receptor expression in ovarian adult granulosa cell tumors and Sertoli-Leydig cell tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26: 4: 375–382.
52. Ito T., Tachibana M., Yamamoto S. et al. Expression of estrogen receptor (ER-alpha and ER-beta) mRNA in human prostate cancer. *Eur Urol* 2001; 40: 5: 557–563.
53. Yang G. S., Wang Y., Wang P., Chen Z. D. Expression of oestrogen receptor-alpha and oestrogen receptor-beta in prostate cancer. *Chin Med J* 2007; 120: 18: 1611–1615.
54. Yang G. S., Chen Z. D. Comparative studies of the expression of estrogen receptor-alpha and estrogen receptor-beta in prostatic carcinoma. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2004; 42: 18: 1111–1115.
55. Leav I., Lau K. M., Adams J. Y. et al. Comparative studies of the estrogen receptors beta and alpha and the androgen receptor in normal human prostate glands, dysplasia, and in primary and metastatic carcinoma. *Am J Pathol* 2001; 159: 1: 79–92.
56. Horvath L. G., Henshall S. M., Lee C. S. et al. Frequent loss of estrogen receptor-beta expression in prostate cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 14: 5331–5335.
57. Royuela M., de Miguel M. P., Bethencourt F. R. et al. Estrogen receptors alpha and beta in the normal, hyperplastic and carcinomatous human prostate. *J Endocrinol* 2001; 168: 3: 447–454.
58. Pasquali D., Staibano S., Prezioso D. et al. Estrogen receptor beta expression in human prostate tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 178: 1–2: 47–50.
59. Linja M. J., Savinainen K. J., Tammela T. L. et al. Expression of ERalpha and ERbeta in prostate cancer. *Prostate* 2003; 55: 3: 180–186.
60. Fixemer T., Remberger K., Bonkhoff H. Differential expression of the estrogen receptor beta (ERbeta) in human prostate tissue, premalignant changes, and in primary, metastatic, and recurrent prostatic adenocarcinoma. *Prostate* 2003; 54: 2: 79–87.
61. Lai J. S., Brown L. G., True L. D. et al. Metastases of prostate cancer express estrogen receptor-beta. *Urology* 2004; 64: 4: 814–820.
62. Fujimoto M., Yoshino E., Hirakawa K. et al. Estrogen receptors in brain tumors. *Clin Neuropharmacol* 1984; 7: 4: 357–362.
63. Berny W., Weiser A., Jarmundowicz W. et al. Analysis of expression of estrogen (ER) and progesterone receptors (PR) in brain glial tumors and its correlation with expression of p53 protein and proliferating cell nuclear antigen (PCNA). *Neurol Neurochir Pol* 2004; 38: 5: 367–371.
64. Poisson M., Pertuiset B. F., Hauw J. J. et al. Steroid hormone receptors in human meningiomas, gliomas and brain metastases. *J Neurooncol* 1983; 1: 3: 179–189.
65. Hilbig A., Barbosa-Coutinho L. M. Meningiomas and hormonal receptors. *Immunohistochemical study in typical and non-typical tumors. Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56: 2: 193–199.
66. Kostron H., Daxenbichler G., Maier H. Steroid receptors and atypical histology as prognostic parameters in meningioma. *Wien Klin. Wochenschr* 1990; 102: 18: 525–528.
67. Kornblum J. A., Bay J. W., Gupta M. K. Steroid receptors in human brain and spinal cord tumors. *Neurosurgery* 1988; 23: 2: 185–188.
68. Whittle I. R., Hawkins R. A., Miller J. D. Sex hormone receptors in intracranial tumours and normal brain. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 4: 303–307.
69. Moresco R. M., Scheithauer B. W., Lucignani G. et al. Oestrogen receptors in meningiomas: a correlative PET and immunohistochemical study. *Nucl Med Commun* 1997; 18: 7: 606–615.
70. Maiuri F., Montagnani S., Gallicchio B. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas. *Surg Neurol* 1986; 26: 5: 435–440.
71. Yu Z. Y., Wrangle O., Haglund B. et al. Estrogen and progestin receptors in intracranial meningiomas. *J Steroid Biochem* 1982; 16: 3: 451–456.
72. Omulecka A., Papierz W., Nawrocka-Kunecka A., Lewy-Trenda I. Immunohistochemical expression of progesterone and estrogen receptors in meningiomas. *Folia Neuropathol* 2006; 44: 2: 111–115.
73. Carroll R. S., Zhang J., Black P. M. Expression of estrogen receptors alpha and beta in human meningiomas. *J Neurooncol* 1999; 42: 2: 109–116.
74. Lee L. S., Chi C. W., Chang T. J. et al. Steroid hormone receptors in meningiomas of Chinese patients. *Neurosurgery* 1989; 25: 4: 541–545.
75. Brentani M. M., Lopes M. T., Martins V. R., Plese J. P. Steroid receptors in intracranial tumors. *Clin. Neuropharmacol.* 1984; 7: 4: 347–350.
76. Donnell M. S., Meyer G. A., Donegan W. L. Estrogen-receptor protein in intracranial meningiomas. *J Neurosurg* 1979; 50: 4: 499–502.
77. Fujimoto M., Yoshino E., Ueda S. et al. Estrogen receptors in meningiomas and neurinomas. *No To Shinkei* 1982; 34: 4: 399–404.
78. Belcher S. M., Ma X., Le H. H. Blockade of estrogen receptor signalling inhibits growth and migration of medulloblastoma. *Endocrinology* 2009; 150: 3: 1112–1121.
79. Burdman J. A., Pauni M., Heredia Sereno G. M., Bordón A. E. Estrogen receptors in human pituitary tumors. *Horm Metab Res* 2008; 40: 8: 524–527.
80. Talan-Hranilović J., Gnjidić Z., Sajko T. et al. Comparative immunohistochemical analysis of estrogen receptor and chromogranin-A reactivity in plurihormonal human prolactinomas. *Acta Med Croatica* 2000; 54: 2: 59–63.
81. Kaptain G. J., Simmons N. E., Alden T. D. et al. Estrogen receptors in prolactinomas: a clinico-pathological study. *Pituitary* 1999; 1: 2: 91–98.
82. Chaidarun S. S., Swearingen B., Alexander J. M. Differential expression of estrogen receptor-beta (ER beta) in human pituitary tumors: functional interactions with ER alpha and a tumor-specific splice variant. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 9: 3308–3315.

83. Sanno N., Teramoto A., Matsuno A. *et al.* Expression of Pit-1 and estrogen receptor messenger RNA in prolactin-producing pituitary adenomas. *Mod Pathol* 1996; 9: 5: 526—533.
84. Nakao H., Koga M., Arao M. *et al.* Enzyme-immunoassay for estrogen receptors in human pituitary adenomas. *Acta Endocrinol (Copenh.)* 1989; 120: 2: 233—238.
85. Gittoes N. J., McCabe C. J., Sheppard M. C., Franklyn J. A. Estrogen receptor beta mRNA expression in normal and adenomatous pituitaries. *Pituitary* 1999; 1: 2: 99—104.
86. Pereira-Lima J. F., Marroni C. P., Pizarro C. B. *et al.* Immunohistochemical detection of estrogen receptor alpha in pituitary adenomas and its correlation with cellular replication. *Neuroendocrinology* 2004; 79: 3: 119—124.
87. Thapar K., Stefaneanu L., Kovacs K. *et al.* Estrogen receptor gene expression in craniopharyngiomas: an *in situ* hybridization study. *Neurosurgery* 1994; 35: 6: 1012—1017.
88. Yonemori K., Tsuta K., Shimizu C. *et al.* Immunohistochemical profiles of brain metastases from breast cancer. *Neurooncol* 2008; 90: 2: 223—228.
89. Sanna G., Franceschelli L., Rotmensz N. *et al.* Brain metastases in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Res* 2007; 27: 4C: 2865—2869.
90. Zhou Z. W., Wan D. S., Wang G. Q. *et al.* Expression of estrogen receptor and progesterone receptor in colorectal cancer: a quantitative study. *Ai Zheng* 2004; 23: 7: 851—854.
91. Raigoso P., Sanz L., Vizoso F. *et al.* Estrogen and progesterone receptors in colorectal cancer and surrounding mucosa. *Int J Biol Markers* 2001; 16: 4: 262—267.
92. Oshima C. T., Wonraht D. R., Catarino R. M. *et al.* Estrogen and progesterone receptors in gastric and colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 30: 3155—3158.
93. Kaklamanos I. G., Bathe O. F., Franceschi D. *et al.* Expression of receptors for estrogen and progesterone in malignant colonic mucosa as a prognostic factor for patient survival. *J Surg Oncol* 1999; 72: 4: 225—229.
94. Waliszewski P., Blaszczyk M., Wolinska-Witort E. *et al.* Molecular study of sex steroid receptor gene expression in human colon and colorectal carcinomas. *J Surg Oncol* 1997; 64: 1: 3—11.
95. Di Leo A., Messa C., Russo F. *et al.* Prognostic value of cytosolic estrogen receptors in human colorectal carcinoma and surrounding mucosa. Preliminary results. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 9: 2038—2042.
96. Brentani M. M., Liberato M. H., Macedo T. M. *et al.* Steroid receptors in Brazilian patients with large bowel cancer. *Braz J Med Biol Res* 1993; 26: 3: 277—284.
97. Meggouh F., Lointier P., Pezet D., Saez S. Status of sex steroid hormone receptors in large bowel cancer. *Cancer* 1991; 67: 7: 1964—1970.
98. Magnusson I., Rosen A. V., Nilsson R. *et al.* Receptors for epidermal growth factor and sex steroid hormones in human colorectal carcinomas. *Anticancer Res* 1989; 9: 2: 299—301.
99. Bracali G., Caracino A. M., Rossodivita F. *et al.* Estrogen and progesterone receptors in human colorectal tumour cells (study of 70 cases). *Int J Biol Markers* 1988; 3: 1: 41—48.
100. Marugo M., Molinari F., Fazzuoli L. *et al.* Estradiol and progesterone receptors in normal and pathologic colonic mucosa in humans. *J Endocrinol Invest* 1985; 8: 2: 117—119.
101. Sica V., Contieri E., Nola E. *et al.* Estrogen and progesterone binding proteins in human colorectal cancer. A preliminary characterization of estradiol receptor. *Tumori* 1981; 67: 4: 307—314.
102. Alford T. C., Do H. M., Geelhoed G. W. *et al.* Steroid hormone receptors in human colon cancers. *Cancer* 1979; 43: 3: 980—984.
103. Berta L., Fronticelli Baldelli C., Fazzari A. *et al.* Sex steroid receptors, secondary bile acids and colorectal cancer. A possible mechanism of interaction. *Panminerva Med* 2003; 45: 4: 261—266.
104. Singh S., Sheppard M. C., Langman M. J. Sex differences in the incidence of colorectal cancer: an exploration of oestrogen and progesterone receptors. *Gut* 1993; 34: 5: 611—615.
105. Campbell-Thompson M., Lynch J. J., Bhardwaj B. Expression of estrogen receptor (ER) subtypes and ERbeta isoforms in colon cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 2: 632—640.
106. Foley E. F., Jazaeri A. A., Shupnik M. A. *et al.* Selective loss of estrogen receptor beta in malignant human colon. *Ibid* 2000; 60: 2: 245—248.
107. Qiu Y., Waters C. E., Lewis A. E. *et al.* Oestrogen-induced apoptosis in colonocytes expressing oestrogen receptor beta. *J Endocrinol* 2002; 174: 3: 369—377.
108. Jassam N., Bell S. M., Speirs V., Quirke P. Loss of expression of oestrogen receptor beta in colon cancer and its association with Dukes' staging. *Oncol Rep* 2005; 14: 1: 17—21.
109. Xie L. Q., Yu J. P., Luo H. S. Expression of estrogen receptor beta in human colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2: 214—217.
110. Witte D., Chirala M., Younes A. *et al.* Estrogen receptor beta is expressed in human colorectal adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32: 9: 940—944.
111. Castiglione F., Taddei A., Degl'Innocenti D. R. *et al.* Expression of estrogen receptor beta in colon cancer progression. *Diagn Mol Pathol* 2008; 17: 4: 231—236.
112. Nüssler N. C., Reinbacher K., Shanny N. *et al.* Sex-specific differences in the expression levels of estrogen receptor subtypes in colorectal cancer. *Gend Med* 2008; 5: 3: 209—217.
113. Konstantinopoulos P. A., Kominea A., Vantoros G. *et al.* Oestrogen receptor beta (ERbeta) is abundantly expressed in normal colonic mucosa, but declines in colon adenocarcinoma paralleling the tumour's dedifferentiation. *Eur J Cancer* 2003; 39: 9: 1251—1258.
114. Cavallini A., Messa C., Pricci M. *et al.* Distribution of estrogen receptor subtypes, expression of their variant forms, and clinicopathological characteristics of human colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 12: 2720—2728.
115. Hershberger P. A., Stabile L. P., Kanterewicz B. *et al.* Estrogen receptor beta (ERbeta) subtype-specific ligands increase transcription, p44/p42 mitogen activated protein kinase (MAPK) activation and growth in human non-small cell lung cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; 116: 1—2: 102—109.
116. Hershberger P. A., Vasquez A. C., Kanterewicz B. *et al.* Regulation of endogenous gene expression in human non-small cell lung cancer cells by estrogen receptor ligands. *Cancer Res* 2005; 65: 4: 1598—1605.
117. Hammoud Z., Tan B., Badve S., Bigsby R. M. Estrogen promotes tumor progression in a genetically defined mouse model of lung adenocarcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 2: 475—483.
118. Morch L. S., Lokkegaard E., Andreassen A. H. *et al.* Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009; 302: 3: 298—305.
119. Mollerup S., Jorgensen K., Berge G., Haugen A. Expression of estrogen receptors alpha and beta in human lung tissue and cell lines. *Lung Cancer* 2002; 37: 2: 153—159.
120. Barkhem T., Carlsson B., Nilsson Y. *et al.* Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 1: 105—112.
121. Kawai H., Ishii A., Washiya K. *et al.* Combined overexpression of EGFR and estrogen receptor alpha correlates with a poor outcome in lung cancer. *Anticancer Res* 2005; 25: 6C: 4693—4698.