

ZYGMUNT PASZKO, HALINA PADZIK, FELIKSA PIEŃKOWSKA, STANISŁAW CIIRAPUSTA,  
BOŻENA KONOPKA DOROTA PECZKO<sup>1)</sup>

## Receptory hormonów steroidowych; występowanie w rakach sutka kobiet; przydatność do doboru chorych do endokrynej terapii i prognozowania tempa rozwoju choroby<sup>2)</sup>

(Z Samodzielnej Pracowni Endokrynologii Onkologicznej Instytutu Onkologii w Warszawie;  
kierownik: doc. dr med. hab. Z. Paszko)

**SŁOWA KLUCZOWE:** *hormony steroidowe; rak sutka; receptory hormonów steroidowych*

Znaczenie endokrynej terapii raka sutka wybitnie wzrosło od czasu, gdy w 1967 r. Jensen i wsp. (5) dostarczyli wstępnych danych, że obecność receptora estrogenów (ER) w rakach sutka może świadczyć o ich hormonoreaktywności. Badania kilku ośrodków naukowych na świecie prowadzone w ostatnim dziesięcioleciu, mimo pewnych rozbieżności, w zasadzie potwierdziły przydatność oznaczeń nie tylko ER ale i innych receptorów hormonów steroidowych dla celów diagnostycznych, prognostycznych i terapeutycznych (1, 3, 4, 5, 9, 10, 13). Około 60% raków sutka kobiet zawiera zdecydowanie dodatnie ilości receptora estrogenów. Posługując się wskaźnikiem receptorowym możemy z większym prawdopodobieństwem przewidywać pozytywny skutek leczenia hormonalnego niż w oparciu tylko o postępowanie empiryczne. Trafność takiego doboru wzrosła z 30% do 60%.

W miarę gromadzenia większej ilości danych sprawa stała się bardziej złożona, gdyż wykazano, że tylko 55—60% receptorododatnich raków sutka (ER+) reaguje regresją na leczenie endokryjne, a pozostałe guzy są niereaktywne. Przyczyna tego jest nieznana. Dla znalezienia dodatkowych lub pewniejszych niż ER wskaźników hormonoreaktywności raka sutka zaczęto oznaczać inne receptory hormonów steroidowych, na które reaguje gruczoł mlekowy — receptor progesteronów (PR) receptor androgenów (AR) i glikokortykosteroidów (GR). Bada się również rozmieszczenie receptora estrogenów między cytoplazmą a jądrem komórkowym (6), zagadnienia mechanizmów regulacji syntezy receptorów (4) oraz ewentualne defekty w budowie receptorów (8, 2). Oto kilka przykładów najbardziej rozpowszechnionych prac.

Horwitz i McGuire (4) wysunęli hipotezę, że pewniejszym wskaźnikiem hormonoreaktywności może być jednoczesne występowanie w tkance nowotworowej ER i PR. Obecność PR w guzie ER dodatnim miałaby świadczyć o jego reaktywności na estrogeny,

gdyż stwierdzono, że hormony te powodują nagromadzenie PR w tkankach docelowych. Według danych tych badaczy pozytywny skutek hormonoterapii u chorych z guzami ER+ i PR+ wynosi od 70—92%, podczas gdy przy doborze chorych na podstawie wyłącznych oznaczeń ER osiąga się remisję jedynie u 55% leczonych hormonalnie chorych (4).

Inne kryterium doboru chorych do endokrynej terapii zaproponowali Wittliff i wsp. (8). Receptor estrogenów w ludzkich rakach sutka może występować w dwóch postaciach sedymentujących w gradiencie stężeń sacharozy, o małej mocy jonowej, w obszarach 8S i 4S. Nowotwory zawierające ER w postaci 8S i 4S lub tylko 8S są wg Wittliffa i wsp. częściej hormonoreaktywne (75%) niż nowotwory zawierające tylko postać 4S (17%).

Badania nad receptacją hormonów przez komórki raka sutka wniosły już do diagnostyki hormonoreaktywności tego nowotworu bezsporny postęp. Miara jego jest trafniejszy dobór chorych do endokrynej terapii. Obecnie wchodzimy w fazę stosowania w praktyce na gromadzonych przez lata doświadczeń tj. szerokiego upowszechnienia analityki receptorów hormonów i wykorzystywania jej wyników w planowaniu leczenia chorych na raka sutka.

Od roku 1972 podjęliśmy prace, które miały na celu scharakteryzowanie stanu receptorowego raków sutka polskich kobiet oraz ocenę przydatności oznaczeń receptorów dla praktyki klinicznej.

Przedmiotem obecnego doniesienia jest podsumowanie całości naszych badań wykonanych w ostatnim dziesięcioleciu (1972—1982) na tle postępu nauki jaki dokonał się w tej dziedzinie.

Część tych badań była sukcesywnie publikowana (2, 13—18) a część z nich przedstawiona jest tu po raz pierwszy. Badania obejmują takie zagadnienia jak ilościowa zawartość i częstość występowania w rakach sutka czterech receptorów hormonów steroidowych (ER, PR, AR i GR), niektóre ich właściwości fizykochemiczne, wzajemne relacje ilościowe między poszczególnymi receptorami, zależność występowania receptorów w stosunku do wieku chorych. Zbadano również zależności między zawartością receptorów estrogenów w rakach sutka a podatnością tych nowotworów na endokrynną terapię.

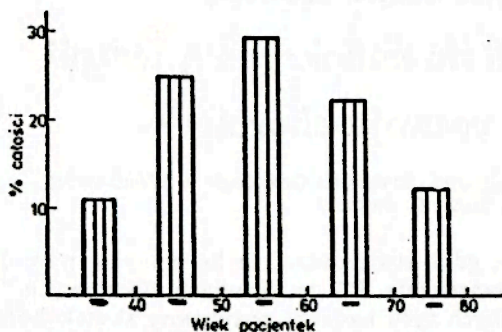
<sup>1)</sup> Pracę wykonano przy współudziale asystentek technicznych p. Wandy Porzyckiej i p. Teresy Krauze.

<sup>2)</sup> Praca finansowana przez Program Rządowy PR-6.

## Materiał i metoda

Ilościową i jakościową analizę receptorów wykonywano następującymi metodami: techniką węglowodokstrawną (15, 16), elektroforetyczną (29) i ultrawiwaniem (2).

Zbadano ogółem 609 nowotworów kobiet z pierwotnym lub przerzutowym rakiem sutka. Procentowy rozkład chorych w stosunku do ich wieku przesłędzony na 484 przypadkach przedstawiał się następująco: 10,7% stanowiły chore między 19—40 rokiem życia; 25,4% między 41 a 50 rokiem życia; 29% między 51 a 60; 22,9% między 61 a 70 oraz 12% chorych powyżej 70 roku życia (ryc. 1).



Ryc. 1. Rozkład wiekowy 484 chorych na raka sutka, u których oznaczono receptor estrogenów.

Przedstawiony rozkład wiekowy chorych jest w zasadzie zgodny z opisanymi przez Koszarowskiego i wsp. (7) wynikami badań epidemiologicznych nowotworów sutka w rejonie Warszawy. Sądzymy, że zbadane przez nas chore są reprezentatywne dla naszej populacji.

## Wyniki

## Zawartość receptorów hormonów steroidowych w tkankach raka sutka kobiet

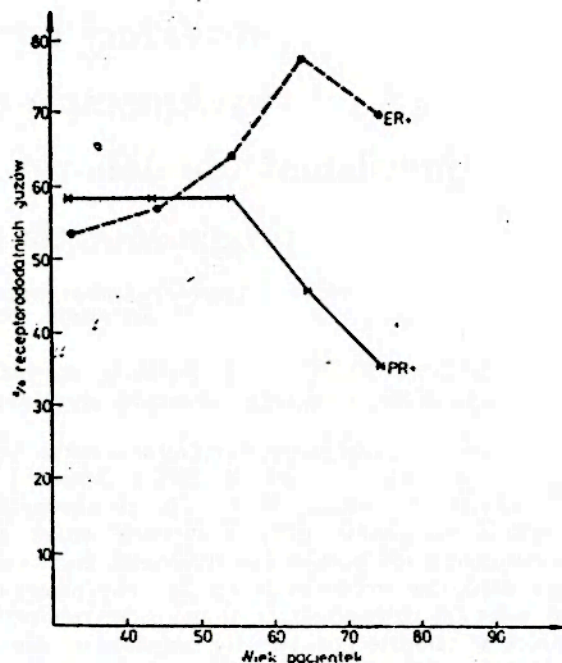
## Receptory cytoplazmatyczne

Receptor estrogenów (ER). Zawartość ER w rakach sutka (zbadano 609 guzów) jest zjawiskiem ciągłym, od wartości niewykrywalnych lub zaledwie wykrywalnych do wartości bardzo dużych (około 1000 fmol/mg białka cytosolu). W prawidłowej tkance gruczołu mlekowego ilości ER są bardzo małe dlatego stosowanymi powszechnie rutynowymi metodami oznaczeń nie dają się one wykryć. Z tych powodów granica podziału na guzy receptorododatnie (ER+) lub receptoroujemne (ER-) może być tylko umowna i zależy od czułości metody wykrywania receptora. Dla celów praktyczno-klinicznych wprowadziliśmy następujący, arbitralnie dobrany podział: przedział I to wartości od 0—5 fmol/mg białka cytosolu guza. Określamy je jako brak receptora (ER-). W naszym zbiorze jest ich średnio 35,2% (tab. 1); przedział II to wartości ER od > 5—20 fmol/mg białka, które uważamy za graniczne dodatnie wartości ER. Częstość ich występowania wynosi średnio 24,8%; przedział III to wartości od > 20—1000 fmol/mg białka cytosolu, które uważamy za zdecydowanie dodatnie. Średnia częstość ich występowania wynosi 40%.

Według tak przyjętego podziału w zbiorze naszym występuje 35% ER- i 65% ER+ nowotworów. Mimo przyjęcia umownych kryteriów podziału, wartości te stale utrzymywały się niemal w tych sa-

mych proporcjach w obrębie 7 serii oznaczeń wykonanych w ciągu 10 lat.

Liczba nowotworów z przedziału > 5—1000 fmol/mg białka wzrasta z wiekiem chorych od 54% w 40 roku życia do 77% w 70 r.z. (ryc. 2). Ma to również swe odzwierciedlenie w zależności między ilością ER w rakach sutka a wiekiem kobiet. U ko-



Ryc. 2. Częstość występowania receptora estrogenów (ER+) lub receptora progesteragenów (PR+) w rakach sutka, w zależności od wieku chorych. ER zbadano w 410, a PR w 222 rakach sutka.

biet po menopauzie (51—85 rok życia) istnieje istotna statystycznie dodatnia korelacja między wspomnianymi wartościami. Zależności takiej nie stwierdziliśmy natomiast u kobiet przed menopauzą tj. między 19—50 rokiem życia. Zjawisko to tłumaczone jest zazwyczaj zmianami środowiska hormonalnego kobiet zwłaszcza po menopauzie. Jednakże stale utrzymująca się na tym samym poziomie globalna częstość występowania nowotworów „ER+ i ER-” może również sugerować istnienie dwóch biologicznych typów nowotworów. Jeden z nich miałby w swych komórkach, podobnie jak prawidłowa tkanka gruczołu mlekowego, bardzo małe lecz stałe, podstawowe stężenia ER, natomiast drugi typ miałby komórki, które są zdolne do zwiększonego wytwarzania receptora estrogenów. U młodych kobiet przeważają guzy o małej zawartości ER, a u starszych kobiet guzy o dużej i małej zawartości ER występują prawie w tych samych proporcjach (12). Zdaniem Allegra i wsp. (1), którzy stwierdzili wyraźną korelację między wzrostem zawartości ER a wiekiem chorych korelacja ta jest związana ze stanem menopauzy, gdyż nie zachodzi ona w obrębie grup pre- i postmenopauzalnych. Również Leclercq i wsp. (9) znajdują większe wartości ER u kobiet po menopauzie niż przed menopauzą. Dodatkowo wartości ER w rakach sutka oceniane przez innych badaczy występują w 50—77% przypadków (3, 10, 19) Niektórzy jednak donoszą o jeszcze częstszym występowaniu ER+ nowotworów np. Leclercq i wsp. (9)

przyczynają wartości od 76—80%. Wydaje się, że różnice te wynikają z czułości metod wykrywania oraz przyjęcia granicy podziału na guzy ER+ i ER—.

Receptor progestagenów (PR). Przyjmując takie same, jak dla ER, kryteria podziału zawartości PR w tkankach raka sutka uważamy, że 37% nowotworów nie zawiera go wcale lub zawiera znikome jego ilości (12%) co łącznie stanowi 49%. Natomiast 51% nowotworów jest receptorododatnich z czym 17% ma wartości graniczne, a 34% zdecydowanie

now). Między wiekiem chorych a zawartością PR w ich guzach nie stwierdzamy istotnie statystycznej korelacji. Jednak u kobiet po menopauzie współczynnik korelacji między wspomnianymi wartościami jest ujemny, co odpowiadałoby zmniejszaniu się częstości występowania PR dodatnich nowotworów z wiekiem chorych (p. ryc. 2).

Receptor androgenów (AR) i glikokortykosteroidów (GR). Ilości receptorów androgenów i glikokortykosteroidów w rakach sutka w porównaniu do ER i PR są na ogół niewielkie. W grupie 159 chorych zawar-

Tabela 1

Częstość występowania receptorów estrogenów (ER), progestagenów (PR), androgenów (AR) i glikokortykosteroidów (GR) w tkankach raka sutka kobiet

Ilość receptora fmol/mg białka	% całkowitej liczby guzów zawierających odpowiednie receptory			
	ER	PR	AR	GR
0	24,1	37,5	20,5	43,6
1—5	11,1	11,8	35,1	24,8
5—20	24,8	17,2	32,6	31,6
21—1000	40,0	33,5	11,8	
Całkowita liczba guzów	609	371	151	112

dodatnie (tab. 1). Porównując powyższe dane z piśmiennictwem znajdujemy zarówno mniejsze (np. u kobiet japońskich), jak i zbliżone do naszych (4, 9, 11) częstości występowania PR w nowotworach. O ile częstość występowania nowotworów „ER+ i ER—” (w globalnym zestawieniu niezależnie od wieku) była w naszych przypadkach stała, to częstość występowania nowotworów „PR+” i „PR—” w analogicznym zestawieniu podlegała większej zmienności. W poszczególnych seriach różnice dotyczyły zwłaszcza guzów zdecydowanie receptorododatnich i receptoroujemnych (12).

Między 19—60 rokiem życia liczba nowotworów PR+ utrzymywała się na stałym poziomie (59%) natomiast powyżej 60 roku życia liczba guzów PR+

tość AR wynosiła od 0—110 fmol/mg białka cytosolu. Zakres wartości GR w 117 guzach był nieco mniejszy (0—86 fmol/mg białka cytosolu). Gdy przyjmujemy te same, jak dla ER i PR, kryteria podziału na guzy receptorododatnie i receptoroujemne to receptor androgenów występował w 44% przypadków a GR tylko w 32% przypadków (tab. 1). Między wiekiem chorych a ilością AR lub GR w ich rakach sutka nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji, (współczynnik korelacji był ujemny).

Współwystępowanie ER, PR, AR i GR w rakach sutka. W naszym materiale możemy porównać jednoczesne występowanie następujących par receptorów: ER i PR (371 przypadków), ER i AR (151 przy-

Tabela 2

Współwystępowanie receptora estrogenów (ER) z innymi receptorami (progestagenów — PR, androgenów — AR, glikokortykosteroidów — GR) w rakach sutka kobiet

R+ >5 fmol/mg białka cytosolu; R— <5 fmol/mg białka cytosolu

Receptory	Liczba guzów	% całości	Receptory	Liczba guzów	% całości
ER+ PR+	145/371	39,1	ER— PR+	45/371	12,1
ER+ AR+	48/151	31,8	ER— AR+	17/151	11,2
ER+ GR+	28/112	25,0	ER— GR+	9/112	8,0
ER+ PR—	101/371	27,2	ER— PR—	80/371	21,6
ER+ AR—	46/151	30,5	ER— AR—	40/151	26,5
ER+ GR—	42/112	37,5	ER— GR—	33/112	29,5

wyraźnie malała z wiekiem chorych do 35% (p. ryc. 2). Częstość występowania receptora progestagenów w rakach sutka kobiet starszych jest więc odwrotnie proporcjonalna w stosunku do ich wieku (przeciwnie niż częstość występowania receptora estroge-

padków) oraz ER i GR (112 przypadków), (tab. 2). Z porównań takich wynika, że najczęściej występują w nowotworach ER+ i PR+ (39%), rzadziej ER+ i AR+ (32%), a najrzadziej ER+ i GR+ (25%). W odwrotnej częstości występują jednocześ-

nie w rakach ER+ i PR— (27%), ER+ i AR— (30%) oraz ER+ i GR— (38%). Na uwagę zasługuje fakt, że w nowotworach ER— pozostałe receptory PR+, AR+ i GR+ występują najrzadziej tj. 8—12%. Najbardziej zbliżone częstości występowania posiadają guzy, w których poza brakiem ER stwierdza się również brak odpowiednio PR, AR lub GR (22—30%; tab. 2). W 86 guzach oznaczyliśmy jednocześnie 4 receptory tj.: ER, PR, AR i GR (nie zawsze jest to możliwe ze względu na ograniczoną ilość materiału).

Analizując cały zbadany materiał (ten, w którym oznaczano jednocześnie dwa oraz trzy lub cztery receptory) dochodzimy do następujących wniosków:

W ER dodatnich rakach sutka połowa przypadków zawiera dalsze jeden, dwa lub trzy receptory (PR, AR, GR). Natomiast w rakach sutka, które nie zawierały receptora estrogenów (ER—) przeciętnie 64—79% nowotworów nie zawierało również pozostałych receptorów (tab. 4). Wynika z tego, że między występującymi w guzach receptorami hormonów steroidowych istnieje współzależność a receptor estrogenów odgrywa tu kluczową rolę. Na istnienie takiej współzależności wskazuje również analiza ilościowego współwystępowania różnych receptorów w rakach sutka kobiet (tab. 3). Wynika z niej, że między ilościami ER i PR; ER i AR; oraz PR i AR istnieje wysoce istotna dodatnia korelacja. Nie stwierdziliśmy takiej korelacji między GR a pozostałymi receptorami (tab. 3). Inni badacze korelację taką wykazali (1).

Z fizjologicznego punktu widzenia współzależność

między ER i PR jest zrozumiała, gdyż estrogeny, które działają za pośrednictwem receptora estrogenów, stymulują syntezę receptora progesteronów. Z tych powodów Horwitz i McGuire (4) uważają że, obecność ER i PR w rakach sutka jest pewniejszym wskaźnikiem hormonoreaktywności nowotworu niż obecność tylko samego receptora estrogenów. Nie znane są jak dotąd podobne relacje fizjologiczne między pozostałymi receptorami.

Postacie sedymentacyjne ER i PR w rakach sutka. W badaniach naszych stwierdziliśmy, że receptory estrogenów, jak i progesteronów, występują głównie w dwóch postaciach sedymentacyjnych tj. 8S i 4S (60—65%) rzadziej w postaci wyłącznie 4S (21—34%), a najrzadziej w postaci wyłącznie 8S (5—13%) (2).

W rakach sutka, w których ER występował wyłącznie w postaci 4S często współistniały znaczne ilości receptora progesteronów. Przeciętna zawartość ER i PR w takich guzach była raczej mała (mediana zawartości dla ER 4S 21 fmol/mg białka, a dla PR również 21 fmol/mg białka). W nowotworach, w których ER występował w postaci 8S i 4S towarzyszący mu PR również występował najczęściej w dwóch postaciach. Globalne zawartości receptorów w tej grupie były przeciętnie większe w porównaniu do grupy raków sutka zawierających tylko postać ER 4S (mediana zawartości ER wynosiła 63 fmol/mg białka cytosolu, a dla PR 91 fmol/mg białka cytosolu). Występowanie wyłącznie postaci 4S w rakach sutka niektórzy autorzy (8) uważają za wadę w budowie receptora, która uniemożliwia reagowanie

Tabela 3  
Ilościowa zależność współwystępowania ER, PR, AR i GR w rakach sutka kobiet

Receptory	Wiek chorych	Liczba przypadków	Współczynnik korelacji* między ilościami receptorów	Prawdopodobieństwo
ER i PR	19—85	260	0,3340	<0,001
ER i PR	<50	95	0,2904	<0,01 >0,001
ER i PR	>50	163	0,3803	<0,001
ER i AR	19—85	140	0,3333	<0,001
PR i AR	19—85	133	0,2642	<0,01 >0,001
ER i GR	19—85	101	0,1670	= 0,10
PR i GR	19—85	97	0,0276	>0,1
AR i GR	19—85	77	0,1014	>0,1

\* korelacja rangowa wg Spearmana

Tabela 4  
Częstość występowania receptorów PR, AR, GR w nowotworach ER-dodatnich i ER-ujemnych

	PR+	AR+	GR+
ER+	145/246 59%	48/94 51%	23/70 40%
ER—	80/125 64%	40/57 70,2%	33/42 78,6%

R+ > 5 fmol/mg białka cytosolu

R- < 5 fmol/mg białka cytosolu

komórek na estrogen. Jednoczesne współistnienie naszych nowotworach ER w postaci 4S i PR przeczyłoby istnieniu wady w reaktywności takich komórek nowotworowych na estrogen, gdyż PR powstaje w komórkach jako wyraz ich pobudzenia estrogenem.

#### Jądrowe receptory estrogenów w rakach sutka kobiet

W fizjologicznych warunkach receptor estrogenów występujący przede wszystkim w cytoplazmie po połączeniu z estrogenem przekształca się w tzw. stałą aktywną, która przemieszcza się z cytoplazmy

do jądra komórkowego. Tu łącząc się z jego chromatyną wywala uaktywnienie odpowiednich genów, w następstwie czego dochodzi do syntezy białek w komórce docelowej i jej funkcji lub rozplemu. Fakty te nasuwają przypuszczenie, że obecność receptora estrogenów we frakcji jądrowej raka sutka może dowodzić o przynajmniej częściowo zachowanej jego reaktywności na estrogen. Stąd wnosi się, że obecność receptora jądrowego powinna być lepszym wskaźnikiem hormonoreaktywności nowotworu na estrogen niż jego obecność w cytoplazmie. W poszukiwaniu dodatkowych, uzupełniających wskaźników hormonoreaktywności raków sutka wiele uwagi poświęca się obecnie receptorom jądrowym.

Receptor estrogenów występuje w jądrze komórkowym w dwóch postaciach: wolnej (ERnf) tzn. nie obsadzonej estrogenem i związanej tzn. obsadzonej estrogenem (ERnb). Sumę tych dwóch określa się mianem receptora całkowitego (ERnt).

Z badań przeprowadzonych w tym zakresie wykazaliśmy, że ERn raków sutka kobiet ma takie samo powinowactwo do estrogenów, jak ERc ( $K_d = 0,5$  nM) oraz, że ma stałą sedimentacji zbliżoną do 4S (6).

Tabela 5

Zawartość jądrowego receptora estrogenów — ERn (fmol/mg DNA) oraz cytoplazmatycznych receptorów estrogenów — ERc i progesteragenów — PRc (fmol/mg białka cytosolu) w rakach sutka kobiet

L.p.	Wiek chorych (lata)	ERc	PRc	ERnf wolny	ERnt całkowity
1	61	378	157	830	830
2	72	337	524	622	861
3	80	150	31	163	907
4	69	97	4	417	1364
5	57	78	273	37	102
6	47	57	215	344	344
7	81	48	0	55	472
8	61	42	0	123	252
9	60	40	92	585	585
10	44	21	0	0	53
11	61	15	0	124	210
12	35	12	13	128	425
13	45	9	14	22	43
14	40	8	108	774	945
15	66	8	0	0	0
16	80	5	26	42	114
17	50	4	0	0	0
18	40	0	234	160	333
19	56	0	17	0	21
20	56	0	0	458	486
21	66	0	0	141	141
22	45	0	0	0	33

I Między ilościami receptorów jądrowych (ERnf i ERnt) i receptorów cytoplazmatycznych (ERc i PRc) istnieje statystycznie istotna korelacja przy przedziale ufności 0,05—0,02.

W tabeli 5 zestawiono wstępne dane uzyskane w naszej pracowni o jednoczesnym występowaniu receptorów cytoplazmatycznych ERc i PRc oraz wolnej i całkowitej postaci jądrowego receptora estrogenów. Wykazano, że między zawartością ERnf

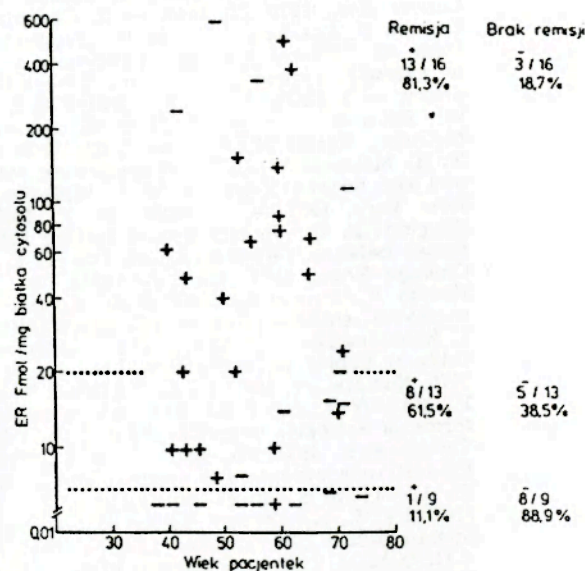
i ERnt a zawartością ERc i PRc istnieje wysoce znamienna dodatnia korelacja. Nie stwierdzono takiej korelacji między zawartością ERnb a ERc i PRc. Jak dotąd są to tylko pewne interesujące dane, których znaczenia jeszcze nie znamy. Należy w dalszym ciągu gromadzić je by móc w przyszłości wraz z obserwacjami fizjologiczno-klinicznymi zrozumieć ich znaczenie w mechanizmie działania hormonów.

Z pewnych danych wynikających z tych badań można domyślać się dlaczego niektóre nowotwory ERc ujemne reagują remisją na hormonoterapię. Nowotwory l.p. 18 i 20 (tab. 5), które nie zawierają w cytosolu ERc i PRc posiadają we frakcji jądrowej pokaźne ilości receptora estrogenów. Być może takie przypadki raków sutka tj. ERc ujemne a ERnt dodatnie reagują na hormonoterapię.

Zależność między obecnością ER w tkankach raka sutka a skutecznością endokrynną terapii chorych

Badaniem objęto 38 chorych w wieku od 38—73 lat z pierwotnym lub zaawansowanym rakiem sutka. Dwadzieścia z nich opisano już w poprzednich publikacjach (14, 16, 18). Chore były leczone różnymi metodami endokrynną terapii, jak kastracja chirurgiczna lub leczenie estrogenami, androgenami, antyestrogenami. Szczegóły postępowania leczniczego i kryteria oceny wyników leczenia opisano w oddzielnej pracy (18). W obecnym doniesieniu ograniczymy się do przedstawienia zasadniczych wniosków.

Spośród 38 leczonych chorych 29 miało w swych nowotworach receptor estrogenów ( $ER+ > 5$  fmol/mg białka cytosolu), a 9 nie zawierało go wcale lub znikome jego ilości ( $ER=0-5$  fmol/mg białka cytosolu) (ryc. 3). U 16 chorych, których guzy za



Ryc. 3. Zależność między ilością receptora estrogenów w rakach sutka a skutecznością leczenia hormonalnego + remisja; — brak remisji.

wierały od 25—498 fmol/mg białka cytosolu 13 tj. 81,3% doznało po leczeniu remisji, a u 3 (18,7%) nie zaobserwowano żadnej poprawy. Wśród chorych, których guzy zawierały mniejsze ilości ER (od 6—25 fmol/mg białka cytosolu) remisją zareagowało

znacznie mniej chorych (8/13 tp. 61,5%). W grupie receptoroujemnych (ER-) tylko jedna chora na 9 (11,1%) zareagowała słabą, krótkotrwałą remisją. Ogółem u chorych z ER pozytywnymi nowotworami leczenie endokrynnie wywołało remisję w 72% przypadków. Jednak u 28% nie przyniosło ono pożądanego wyniku. Na uwagę zasługuje fakt, że wśród chorych z większymi ilościami ER częstość remisji jest wyraźnie większa. Im mniejsze ilości ER w guzach częstość remisji po leczeniu endokrynnym jest rzadsza.

Przedstawione tu dane są zbliżone do opisanych przez innych autorów, że wśród receptorodatnych guzów nie wszystkie (3, 4, 10) reagują na endokrynną terapię. W naszym materiale regresją odpowiedziała znacznie większa (72%) liczba guzów. Wynik taki jest być może wyrazem zbyt małej jeszcze liczby zbadanych przypadków.

Ostatnio zwrócono uwagę, że obecność receptora estrogenów w pierwotnym raku sutka może być wskaźnikiem rozwoju dynamiki procesu nowotworowego. Wykazano, że u chorych z ER-ujemnym rakiem wcześniej następuje nawrót choroby niż u chorych z rakiem ER+.

Wstępne obserwacje 15 naszych chorych wykazują, że u tych, u których wartości ER mieściły się w granicach od 88—498 fmol/mg białka mediana dla „free interval” wynosiła 48 miesięcy. W grupie kobiet, których guzy zawierały ER w granicach 0—5 fmol/mg białka oraz > 5—20 fmol/mg białka mediany dla „free interval” wynosiły odpowiednio 15,2 i 13 miesięcy.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Allegra J. C. i wsp.: Distribution, frequency and quantitative analysis of estrogen, progesterone, androgen and glucocorticoid receptors in human breast cancer. *Cancer Res.*, 1979, 39, 1447. — 2. Chrapusta S., Kwiatkowska E., Paszko Z., Padzik H.: Częstość występowania form 4S i 8S receptorów estrogenów i progestagenów w cytosolach raka sutka kobiet. *Nowotwory*, 1983, w druku. — 3. DeSombre E. R., Greene G. L., Jensen E. V. W.: Hormones, receptors and breast cancer. W. L. McGuire, Raven Press, New York 1978. — 4. Horwitz K. B., McGuire W. L. W.: Progesterone receptors in normal and neoplastic tissues. W. L. McGuire, Raven Press, New York, 1977. — 5. Jensen E. V., DeSombre E. R., Jungblut P. W.: In endogenous factors influencing host-tumor balance. (Wessler R. W., Dao T. L., Wood S. Jr.) Chicago Press, 1967. — 6. Konopka B., Chrapusta S., Paszko Z.: Zawartość jądrowego receptora estrogenów w rakach sutka kobiet. W przygotowaniu do druku. — 7. Koszarowski T., Gadomska H., Wronkowski Z.: Rak sutka u kobiet w terenach wybranych w latach 1963—1970. *Nowotwory*, 1973, 23, 3. — 8. Kute T. E., Heidemann P., Wittliff J. L.: Molecular heterogeneity of cytosolic forms of estrogen receptors from human breast tumors; *Cancer Res.*, 1978, 38, 4307. — 9. Leclercq G. i wsp.: Progesterone receptors in normal and neoplastic tissues. W. L. McGuire, Raven Press, New York 1977. — 10. McGuire W. L.: Current status of estrogen receptors in human breast cancer. *Cancer*, 1975, 36, 638. — 11. Ochi H. i wsp.: Estrogen, progesterone and androgen receptors in breast cancer in the Japanese. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1978, 60, 291. — 12. Padzik H., Paszko Z.: Zawartość receptora estrogenów i progestagenów w rakach sutka kobiet. W przygotowaniu do druku. — 13. Paszko Z.: II. Hormony a rak sutka. *Nowotwory*, 1978, 28, 4, str. 353. — 14. Paszko Z., i wsp.: Ninth international symposium on the biological characterization of human tumours. Bologne 1981, Sept. 23, Abstr., 7. — 15. Paszko Z., Padzik H.: Estimation of high affinity estradiol binding sites in the human breast cancer. *Arch.*

*Geschwulstforschung*, 1975, 45/5, 430. — 16. Paszko Z. i wsp.: Estrogen receptor in human breast cancer in relation to tumor morphology and endocrine therapy; *Tumori*, 1978, 64, 495. — 17. Paszko Z., Padzik H.: Wstępne badania nad wiązaniem estradiolu przez tkanki prawdziwe i nowotworowe; *Nowotwory*, 1973, 23, 1—2, 15. — 18. Pieńkowska F. i wsp.: Porównanie skutków endokrynnego leczenia u kobiet chorych na raka sutka z obecnością receptora estrogenowego w tkance nowotworowej. *Nowotwory*, 1980, 25. — 19. Trams G., Maass H.: Specific binding of estradiol and dihydrotestosterone in human mammary cancers. *Cancer Res.*, 1977, 37, 258. — 20. Wagner R. K. Z.: Characterisation and assay of steroid hormone receptors and steroid-binding serum proteins by agar-gel electrophoresis at low temperature. *Physiol. Chem.*, 1972, 353, 1235.

Otrzymano: 1 lutego 1983; adres: 02-034 Warszawa, ul. Wawelska 15, Instytut Onkologii.  
[jw]

Paszko Z., Padzik H., Pieńkowska F., Chrapusta S., Wąsowska B., Kwiatkowska E., Konopka B., Peczek D. Steroid hormones receptors — occurrence in the cancer of breast, value in the selection of patients for hormone therapy and prognosis of tumour expansion

It was shown that in the cancers of breast estrogen receptor (ER+) occurred in 64.8% of cases (395/609); progestagen receptor (PR+ in 52% (189/373); androgens receptor (AR+) — in 34%, and corticosteroids receptor (GR+) — in 32% (37/117) of cases. ER+ tumours were more frequent in older females (60%) than in younger ones (35%). ER+ tumour was the most frequently accompanied by PR+ (35%), then AR+ (32%) while GR+ was less frequent (25%). In cancer of breast without estrogen receptor (ER-) no other receptor were found in 64—79%. A significant correlation between the number of ER, PR and AR was observed. No correlation between GR and other receptors was found.

ER and PR in two sedimentation forms — 8S and 4S — were detected in 60—65% of breast cancers. Sole 4S form of ER and PR was less frequent (21—34%), and 8S only in 5—15%. In breast cancers with only ER 4S often PR was present. Estrogen receptor isolated from nuclear fraction of breast cancers (ERN) may be present in the form bound to estrogen (ERNb) or free (ERNf). Significant correlation between ERnf + ERnt (b+f) and ERc and PRC in cytoplasm was seen. No such correlation between ERnb and ERc + PRC was observed.

Thirty eight of all 609 examined females underwent various forms of hormone therapy. In 21 of 29 females (72%) with ER+ cancers the treatment with hormones produced a remission. Incidence of remissions was higher in females with higher ER levels. Only one patient of 9 with ER- cancers responded with remission. Preliminary observation of 15 females indicate that in those cases in which ER levels are 88—498 fmol/mg protein mediana for the free interval is 48 months. In the group of females with ER levels 0—5 fmol/mg and 6—20 fmol/mg mediana for the free interval is 15.2 and 13 months respectively.

3. Пашко, Х. Падзик, Ф. Пеньковска, С. Храпуста, Б. Конспка, Д. Печко

Рецепторы стероидных гормонов: наличие при раке груди у женщин; пригодность для подбора больных для эндокринологической терапии и прогноза темпа прогресса болезни

Доказали что при раках груди у женщин рецептор для эстрогенов (ER+) присутствовал в 64,8% (395/609) случаев, для прогестаренов (PR+) в 52% (189/373) случаев, для андрогенных гормонов (AR+) в 34% (70/159) и для глюкостероидов (GR+) в 32% (37/117). Опухоли ER+ чаще развивались у женщин постарше (60%) чем у молодых (ок. 35% случаев). При опухоли ER+ чаще всего присутствовал PR+ (35%), реже AR+ (32%), а самым редким был GR+ (25%). При раках груди не содержащих рецептора эстрогенов (ER-) в среднем 64—79% опухолей не содержало также остальных рецепторов. Обнаружили большую корреляцию между

kończącymi ER, PR i AR, no nie znalazli takiej korelacji między GR i pozostałymi receptorami.

Około 60—65% raków piersi zawierało ER i PR w 2 sedimentacyjnych formach — 8S i 4S. Wyjątkowo ER i PR występowały w formie 4S rzadziej (21—34%), a w formie 8S jeszcze rzadziej (5—15%). W rakach piersi zawierających tylko ER 4S bardzo często występował PR. ER izolowany z jądrowej frakcji (ERn) może występować w formie związanej z estradiolem (ERnb) i w formie wolnej od estradiolu (ERnf). Między zawartością ERnf i ERnt (b + f) i zawartością ER i PR w cytoplazmie istnieje istotna korelacja. Nie wykazano korelacji między ERnb i ER i PR w cytoplazmie.

Śród badanych 609 chorych 38 leczono różnymi metodami endokrynoterapii. U 21 z 29 (72%) chorych z rakami ER + takie leczenie wywołało remisję. Częstota remisji była wyższa u chorych, u których wykryto większe ilości ER. Z 9 chorych z opucholami ER — tylko u jednego wykryto remisję. Wstępne obserwacje 15 chorych wskazują, że u chorych, u których zawartość ER wynosiła 88—498 fmol/mg białka, mediana czasu „swobodnego przeżycia” wynosiła 48 miesięcy. W grupie chorych, u których opucholiny zawierały ER w przedziale 0—5 fmol/mg i 6—20 fmol/mg białka mediany czasu „swobodnego przeżycia” wynosiły odpowiednio 15,2 i 13 miesięcy.

(C.d. ze str. 676)

Wczesniejsze rozpoznawanie płodu, będącego homozygotą talasemii miało istotne praktyczne znaczenie. Ostatnio wprowadzono nową metodę rozpoznawania tej hemoglobinopatii na podstawie badania DNA za pomocą endonukleazy restrykcyjnej. Badanie można wykonywać w każdej tkance płodowej, w tym także w trofoblastie. Tkankę trofoblastu do badania uzyskiwano przy użyciu cewnika plastikowego z aluminiowym mandrynem wprowadzanego do macicy pod kontrolą ultradźwiękową, oraz strzykawki wytwarzającej ujemne ciśnienie w cewniku. W trzech badanych przypadkach udało się w ten sposób rozpoznać talasemię u płodu już we wczesnym okresie ciąży.

Kersey J. i wsp.: *Kliniczna przydatność fenotypowania przy pomocy przeciwciał monoklonalnych w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci*, str. 1419.

Ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęstszą chorobą nowotworową u dzieci. Istnieją znaczne różnice w fenotypie komórek nowotworowych, cechach klinicznych choroby i rokowaniu. W około 10—15% przypadków, komórką nowotworową jest limfocyt T; rokowanie w tej postaci białaczki jest gorsze a obraz kliniczny przypomina nieco chłoniaka. Fenotyp B z limfocytym B, jako główną komórką nowotworową jest rzadki; rokowanie w nim jest jeszcze gorsze. W większości przypadków tej białaczki komórki białaczkowe nie należą do żadnego z tych typów i stanowią zwykle niedojrzałe komórki linii T lub B. Autorzy określali przy pomocy monoklonalnych przeciwciał fenotypy komórek białaczkowych. Przygotowano przeciwciała przeciw czterem antygenom białym na powierzchni komórek białaczkowych typu nie-T nie-B; HAL-DR, p30, p24 i CALLA. W 87% przypadków stwierdzono obecność antygenu HLA-DR, w 82% p30, w 75% p24 i w 72% CALLA. Jak z tego wynika antygeny występowały przeważnie równocześnie w poszczególnych przypadkach. W białaczkach z brakiem antygenów p30 i CALLA częściej spotykano znaczną leukocytozę i splenomegalię a okres remisji bezobjawowej po standardowej chemioterapii był krótszy.

Berg P. A. i wsp.: *Antygen M2 związany z ATP-azą jako wskaźnik w serologicznym rozpoznawaniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby*, str. 1423.

Przeciwciała przeciw mitochondriom spotyka się u dużej części chorych na pierwotną żółciową marskość wątroby. Uważa się nawet, że nie ma tej marskości bez wspomnianych przeciwciał, a brak ich w części przypadków jest wynikiem niedoskonałości stosowania metod badania ich obecności. Nie są one jednak objawem swoistym dla tej choroby, gdyż spotykane są również w innych chorobach autoagresyjnych. W dokładniejszych badaniach stwierdzono metodą rozbijania błon mitochondrialnych i ich frakcjonowania, że przeciwciała antymitochondrialne reaguje z tą częścią błony endomitochondrialnej, która zawiera ATP-azę. Po oddzieleniu ATPazy we frakcji pozostał antygen, który wiązał przeciwciała antymitochondrialne obecne tylko w surowicy chorych na pierwotną żółciową marskość

wątroby oraz na przewlekłe zapalenie wątroby z cholestazą.

Autorzy badali występowanie tego antygenu współistniejącego z ATP-azą w błonie mitochondrialnej (antygen M2) w grupie 94 chorych na pierwotną żółciową marskość wątroby i 17 przewlekłe cholestazy zapalenie wątroby, oraz 42 chorych na inne choroby z obecnością przeciwciał przeciw mitochondriom w surowicy, a także w grupie 417 innych chorych z różnymi chorobami wątroby lub innych narządów. Antygen M2 wykryto we wszystkich przypadkach przewlekłego cholestazy zapalenia wątroby oraz 97% przypadków marskości żółciowej. W grupie kontrolnej wykryto antygen M2 u 1% chorych; wszyscy oni mieli kolagenozę.

Dodatkowym spostrzeżeniem było wykrycie w surowicy krwi chorych z kardiomiopatią przeciwciał reagujących z antygenami frakcji mitochondrialnych mięśnia sercowego wołu używanych jako kontrola. Wskazuje to na znaczne zróżnicowanie przeciwciał reagujących z mitochondriami poszczególnych narządów.

Hulman G. i wsp.: *Aglutynacja intralipidu przez surowicę krwi u ciężko chorych*, str. 1426.

Intralipid jest emulsją tłuszczów, głównie oleju sojowego, stosowaną w żywieniu parenteralnym. W niektórych pracach wskazywano na szkodliwe działanie tej emulsji u niektórych chorych.

W okresie 1960—1970 badano inną podobną emulsję Lipumol zawierającą głównie olej bawełniany i stwierdzono, że w obecności jonów wapnia dochodziło do aglutynacji cząstek tłuszczu z wytworzeniem śmietanowatej substancji kiedy tę emulsję dodawano do surowicy w ciężkich chorobach. Autorzy powtórzyli te badania z Intralipidem. Grupa badana obejmowała 26 chorych przebywających w ośrodku intensywnej pomocy medycznej, 28 chorych z chorobą wieńcową i zawałem serca oraz 10 zdrowych. Po pierwszych badaniach rozszerzono ją o dalszych 100 chorych. U osób zdrowych nie obserwowano aglutynacji cząstek emulsji pod wpływem surowicy w obecności jonów wapnia. Natomiast w grupie chorych aglutynację wykryto u 52%, przy czym najczęściej spotykano u chorych na raka, ciężkie zakażenia, zwłaszcza posocznice, po dużych zabiegach chirurgicznych, urazach, zawałach serca, udarach mózgowych, a także w chorobach zapalnych: reumatoidalnym zapaleniu stawów, chorobie Leśniowskiego-Crohna, zapaleniu guzkowym tętnic.

Buckman R. i wsp.: *Eliminowanie komórek raka ze szpiku ludzkiego*, str. 1428.

Kiedy w 1976 r. opracowano metody uzyskiwania monoklonalnych przeciwciał skierowanych przeciwko jednemu tylko antygenowi, uzyskanie przeciwciał niszczących komórki nowotworowe uznano za jedno z ich możliwych zastosowań. Zakładano, że komórki nowotworowe posiadają antygeny swoiste, co umożliwiłoby ich zniszczenie bez uszkodzenia zdrowych tkanek. Dotąd jednak nie osiągnięto tego celu, co wynika z wielu przyczyn, m. in. braku odpowiednio zróżnicowanych antygenów rakowych, niedostatecznej ilości monoklonalnych prze-

(C.d. na str. 684)