

Значение экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в опухолях мозга различного гистогенеза

Кузнецова А.Б., к.м.н., Челябинский областной клинический онкологический диспансер, Южно-Уральский центр РАМН, Уральская клиническая база ФГУ, «Российский научный центр рентгенорадиологии» Росздрава, г. Челябинск
Казачков Е.Л., д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии с секционным курсом ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск; **Важенин А.В.**, член-корреспондент РАМН, Заслуженный врач России, д.м.н., профессор Челябинский областной клинический онкологический диспансер, Южно-Уральский центр РАМН, Уральская клиническая база ФГУ, «Российский научный центр рентгенорадиологии» Росздрава, г. Челябинск

The expressional regularities of estrogen and progesterone receptors in cerebrospinal tumors of different histogenesis

Kuznetsova A.B., Kazachkov E.L., Vazhenin A.V.

Резюме

Центральная нервная система является одной из наиболее важных нерепродуктивных мишеней для стероидных гормонов. Эстрогены оказывают относительно длительно воздействие на нейроны через специфические внутриклеточные рецепторы, которые модулируют транскрипцию генов и синтез белков. Установлено, что нейроны и глиальные клетки содержат ферментные системы, необходимые для метаболизма половых стероидов, в связи с чем, они способны превращать классические стероиды в различные их производные. Но учитывая связь с агрессивностью течения опухолевого процесса и возможной перспективой применения химиотерапевтических препаратов в адьювантной терапии опухолей головного и спинного мозга необходимо подробное изучение влияния стероидных половых гормонов на течение, рецидивирования, биологические свойства опухолей спинного и головного мозга.

Ключевые слова: опухоли мозга, стероидные гормоны, терапия

Summary

Central nervous system is one of the most essential nonreproductive targets for steroidal hormones. Estrogens cause relatively long-term exposure to neurons through specific intracellular receptors which modulate the gene transcription and protein synthesis. It was established that neurons and gliocytes include enzyme systems necessary for sexual steroids metabolism, thus they are able to convert steroids into their different derivatives. The detailed study of sexual steroidal hormones' impact on the course, recurrence and biological properties of cerebral and spinal tumors in necessary taking into consideration the link to aggressive course of tumor process and probable perspective of chemotherapy preparation usage in adjuvant therapy for cerebral and spinal tumors.

Key words: cerebral tumors, steroidal hormones, therapy

Введение

Современный этап развития нейроонкологии характеризуется высоким уровнем внедрения прогрессивных технологий, совершенствованием методов диагностики и лечения опухолей центральной нервной системы, проведением целенаправленных биомедицинских исследований [1,2,3]. Для эффективного лечения опухолей головного мозга необходимо их своевременное вы-

явление и получение полной диагностической информации о локализации и размерах новообразования, источниках кровоснабжения, гистоструктуре и взаимоотношениях с окружающими мозговыми анатомическими образованиями [4,5]. Комплексное лечение опухолей головного мозга включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию, генную терапию, иммунотерапию и т.д. [6].

При хирургическом вмешательстве целью является полное удаление опухоли при ее экстрацеребральном росте и максимально возможное удаление опухолевой ткани с обеспечением фактора внутренней декомпрессии при внутримозговом росте [7].

Ведущую роль при опухолях головного мозга играет лучевая терапия, направленная на разрушение опухо-

Ответственный за ведение переписки -

Кузнецова А.Б.,

454000 г. Челябинск, ул. Пушкина д. 56, кв 121,

kuznetsova_anna@mail.ru

левых клеток. Применяют метод как традиционной, так и гиперфракционной лучевой терапии. Одним из методов лучевого воздействия является интерстициальная брахитерапия, основанная на имплантации радиоактивного препарата (с помощью стереотаксической техники) непосредственно в опухоль [8]. К новым высокоэффективным технологиям относят метод радиохирургии (гамма-нож, линейный ускоритель, циклотрон), который применим для воздействия на глубоко расположенные опухоли, а также для воздействия на оставшуюся часть опухоли после открытого хирургического вмешательства или после обычной лучевой терапии [9,10].

Для эффективного химиотерапевтического воздействия на опухоль обязательна гистологическая верификация процесса. Необходимо учитывать форму роста новообразования, наличие патологических форм митоза; гиперплазию эндотелия мелких сосудов с облитерацией просвета части из них; уплотненное расположение опухолевых клеток; наличие ядерного полиморфизма; наличие некрозов в опухоли. Если хирургическое вмешательство, направленное на удаление опухоли, не проводилось, то диагноз требует подтверждения путем осуществления стереотаксической биопсии [11].

Особое место занимает иммунотерапия, присутствующая на всех этапах проводимого противоопухолевого лечения. При этом на каждом этапе выполняют различные задачи [12]. Иммунная система является естественным барьером на пути возникновения злокачественных новообразований. Активация специфического и неспецифического иммунного ответа рассматривается как эффективный путь борьбы с опухолевыми заболеваниями [13]. Подтверждением служит тот факт, что иммунодефицитные состояния нередко ассоциируются с высокой частотой возникновения онкологических заболеваний. Доказано, что опухоли вырабатывают иммуносупрессирующие факторы для преодоления ограничений, накладываемых на их рост иммунной системой. В этой связи знаменательны положительные результаты иммунотерапии злокачественных новообразований, полученных на экспериментальных моделях и в клинических исследованиях, что наблюдается как при опухолях ЦНС, так и экстракраниальной локализации [14,15,16].

С целью усиления противоопухолевого иммунитета используют неспецифический и антигенспецифический варианты проведения иммунотерапии. В рамках первого подхода при лечении опухолей различной локализации применяют, как правило, цитокины (интерфероны, интерлейкин-2), полиадьюванты, а также лимфокин-активированные киллерные (ЛИАК) клетки [17,18]. Примером второго подхода является использование внутривенных инфузий аутологичных лимфоцитов, активированных опухолевыми антигенами и смесью нативных цитокинов [19]. Однако, в силу наличия гематоэнцефалического барьера, внутривенное введение аутологичных антигенспецифических лимфоцитов или ЛИАК-клеток часто оказывается недостаточно эффективным в отношении злокачественных опухолей внутримозговой локализации [20].

Обязательным требованием для проведения химиотерапии является определение индивидуальной чувствительности к противоопухолевым препаратам [21].

Центральная нервная система является одной из наиболее важных нерепродуктивных тканей-мишеней для стероидных гормонов [22,23]. Специфические рецепторы к этим гормонам располагаются в гиппокампе, коре больших полушарий, базальных ганглиях переднего мозга, мозжечке, ядрах шва продолговатого мозга, в области голубого пятна и многих других структурах головного мозга, что подтверждает участие половых стероидов в поддержании общего психофизического благополучия и когнитивной функции [24].

Эстрогены оказывают относительно длительное воздействие на нейроны через специфические внутриклеточные рецепторы, которые модулируют транскрипцию генов и синтез белков. С помощью этих механизмов они влияют на синтез, накопление, секрецию и метаболизм важнейших нейротрансмиттеров и нейропептидов, а также экспрессию их рецепторов. Кроме того, посредством быстрых "негеномных" эффектов эстрогенов модулируется электрическая возбудимость нейронов, функционирование синапсов и др. [25]. По мере угасания функции яичников обмен этих нейроактивных веществ подвергается серьезным инволютивным изменениям, в связи с чем могут появляться специфические симптомы. Приливы жара, гипергидроз, ожирение и гипертензия рассматриваются как следствие нейроэндокринных изменений в гипоталамусе. Лабильность настроения, раздражительность, депрессия, бессонница, головные боли, снижение когнитивной функции являются результатом изменений в лимбической системе [26,27,28,29,30].

Кроме того, половые стероидные гормоны оказывают влияние на активность норадренергической и дофаминергической систем в гипоталамусе и экстрапирамидной системе мозга, которые регулируют двигательную активность и поведение человека и животных [31]. Установлено, что нейроны и глиальные клетки содержат ферментные системы, необходимые для метаболизма половых стероидов, в связи с чем они способны превращать классические стероиды в различные их производные [32]. Но распределение эстрогеновых и прогестероновых рецепторов на клетках глиальных опухолей недостаточно изучено [33]. Так, при обследовании 56 пациентов с глиальными опухолями головного мозга различной степени клеточной анаплазии, в 24 случаях была обнаружена экспрессия эстрогеновых рецепторов, причем в данной группе преобладали опухоли с 3 и 4 степенью клеточной анаплазии. В результате проведенного исследования был сделан вывод, что чем выше степень клеточной анаплазии и выше пролиферативная активность в глиальной опухоли, тем интенсивнее экспрессия эстрогеновых рецепторов [34,35,36].

В репродуктивном возрасте для поддержания нормальной функции центральной нервной системы играют роль циркулирующие в крови половые стероиды, а при выключении функции яичников все большее значение приобретает содержание в головном мозге фермент-

ных систем, необходимых для метаболизма гормонов локального синтеза [37]. В эксперименте было показано, что после адrenaл- и овариоэктомии концентрация нейростероидов в изучаемых структурах мозга не изменялась [38,39].

Интересными являются исследования взаимосвязи заболеваемости раком молочной железы и менингеальных опухолей головного мозга, что также, вероятно, связано с дифференцировкой стероидных гормонов. Установлено, что прогестероновые рецепторы экспрессируются в менингиомах в 70% случаев, а эстрогеновые в 31%. Предполагается, что выраженность экспрессии прогестероновых рецепторов ассоциирована с прогрессирующим ростом опухоли. В данном исследовании замечено, что менопауза или овариоэктомию снижают риск развития менингиом [40].

Заслуживает внимания исследование экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в первичных и рецидивирующих менингиомах. Обследовано 510 больных (443 первичные опухоли, 47 – рецидивы). Подавляющее большинство опухолей (445 случаев) были I степени клеточной аноплазии. При этом не было выявлено прямой зависимости между степенью клеточной аноплазии, полом, возрастом и выраженностью экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в опухолевых клетках [41,42].

Проведенное исследование экспрессии эстрогеновых, прогестероновых рецепторов и HER2 протеина в ткани 15 атипических менингиом, 3 – анапластических и 17 – «классических» менингиом, показало, что только высокая экспрессия HER2 протеина может быть расценена как достоверный прогностический фактор в менингиомах, так как рецидивирование наблюдалось чаще именно в данных типах опухолей [43].

Глиальные клетки играют важнейшую роль в образовании и метаболизме нейростероидов при участии цитохрома P450. К основным нейростероидам головного мозга относят: прогестерон, прегненолон, аллопрегненолон, дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерона сульфат, дезоксикортикостерон, 17-гидроксипрегненолон, 17-гидроксипрогестерон [44]. Полагают, что, благодаря влиянию на нейротрансмиттерные системы, нейростероиды способны оказывать воздействие на изменение поведения и такие психофизиологические феномены, как реакция на стрессорное воздействие, тревожные и депрессивные расстройства, приступы эпилепсии, память, сон [45]. Снижение когнитивной функции с возрастом в определенной степени может быть связано с уменьше-

нием синтеза нейростероидов. Кроме того, нейростероиды активируют различные функции глиальных клеток, например, процессы миелинизации. Таким образом, нейростероиды являются аутокринно-паракринными факторами, регулирующими жизненно важные функции центральной нервной системы [46].

Клетки опухоли утрачивают типичное гистологическое строение и соответственно перестраивают свой метаболизм, при этом трансформируются внутриклеточные структуры, изменяется рецепторный статус. Рецепторы к стероидным гормонам сохраняются и в атипичных клетках опухолей головного и спинного мозга различного гистогенеза. Так, экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов была выявлена в глиобластомах, но статистически значимой зависимости прогноза от экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов обнаружено не было [47].

В атипических фибробластических менингиомах была обнаружена умеренная экспрессия только прогестероновых рецепторов [48]. В то же время при исследовании экспрессии данных видов рецепторов у 43 больных с краниофарингиомами, проведенном за 15 лет, было выявлено, что в случаях негативной реакции выше вероятность рецидивирования (29%), чем у пациентов с эстроген и прогестерон позитивной экспрессией в ткани опухоли (11%) [49].

При исследовании нейрофибром (59 случаев) в 75% была отмечена выраженная экспрессия рецепторов прогестерона, а эстрогеновых рецепторов только в 5% случаев [50].

Выводы

Таким образом, по данным современной литературы, частота экспрессии эстрогеновых, прогестероновых рецепторов в опухолях головного и спинного мозга разных локализаций высока (свыше 50% наблюдений), интенсивность экспрессии различна, прогностическая значимость однозначно не определена. Учитывая связь с агрессивностью течения опухолевого процесса и возможной перспективой применения химиотерапевтических препаратов в адъювантной терапии опухолей головного и спинного мозга, необходимо подробное изучение влияния стероидных половых гормонов на течение, рецидивирование, биологические свойства опухолей спинного и головного мозга. В сложившейся ситуации клинический патолог становится ключевой фигурой не только в диагностическом процессе, но и в планировании таргетной терапии. ■

Литература:

1. Hartz A.M., Mahringer A., Miller D.S., Bauer B. 17-Ou-Estradiol: a powerful modulator of blood-brain barrier BCRP activity. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010 Oct; 30(10):1742-55.
2. Guevara P., Escobar-Arriaga E., Saavedra-Perez D., Martinez-Rumayor A., Flores-Estrada D., Rembao D., Calderon A., Sotelo J., Arrieta O. Angiogenesis and expression of estrogen and progesterone receptors as predictive factors for recurrence of meningioma. *J Neurooncol.* 2010 Jul; 98(3):379-84.
3. Jaiswal S., Agrawal V., Jaiswal A.K., Pandey R., Mahapatra A.K. Expression of estrogen and

- progesterone receptors in vestibular schwannomas and their clinical significance. *J Negat Results Biomed*. 2009 Nov 4; 8:9.
4. Sait B., Cinar E., Altundag K. Triple-negative breast cancer and brain metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Feb; 22(1):84.
 5. Vadelu S., Sharer L., Schulder M. Regression of multiple intracranial meningiomas after cessation of long-term progesterone agonist therapy. *J Neurosurg*. 2010 May; 112(5):920-4.
 6. Barone T.A., Gorski J.W., Greenberg S.J., Plunkett R.J. Estrogen increases survival in an orthotopic model of glioblastoma. *J Neurooncol*. 2009 Oct; 95(1):37-48.
 7. Boongird A., Laothamatas J., Larbcharoensub N., Phudhichareonrat S. Malignant craniopharyngioma; case report and review of the literature. *Neuropathology*. 2009 Oct; 29(5):591-6.
 8. Belcher S.M., Ma X., Le H.H. Blockade of estrogen receptor signaling inhibits growth and migration of medulloblastoma. *Endocrinology*. 2009 Mar; 150(3):1112-21.
 9. Patel A.K., Alexander T.H., Andalibi A., Ryan A.F., Doherty J.K. Vestibular schwannoma quantitative polymerase chain reaction expression of estrogen and progesterone receptors. *Laryngoscope*. 2008 Aug; 118(8):1458-63.
 10. Kauffman A.S. Sexual differentiation and the Kiss1 system: hormonal and developmental considerations. *Peptides*. 2009 Jan; 30(1):83-93.
 11. Idowu M.O., Rosenblum M.K., Wei X.J., Edgar M.A., Soslow R.A. Ependymomas of the central nervous system and adult extra-axial ependymomas are morphologically and immunohistochemically distinct—a comparative study with assessment of ovarian carcinomas for expression of glial fibrillary acidic protein. *Am J Surg Pathol*. 2008 May; 32(5):710-8.
 12. Останин А.А., Центнер М.И., Хонина Н.А., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я., Никонов С.Д., Ступак В.В., Черных Е.Р. Антигенспецифическая иммунотерапия в комплексном лечении больных злокачественными опухолями головного мозга. *Вопросы онкологии*. 2003. том 49. №2. С. 170-175.
 13. Roth T.M., Ramamurthy P., Muir D., Wallace M.R., Zhu Y., Chang L., Bahal K.F. Influence of hormones and hormone metabolites on the growth of Schwann cells derived from embryonic stem cells and on tumor cell lines expressing variable levels of neurofibromin. *Dev Dyn*. 2008 Feb; 237(2):513-24.
 14. Claus E.B., Park P.J., Carroll R., Chan J., Black P.M. Specific genes expressed in association with progesterone receptors in meningioma. *Cancer Res*. 2008 Jan 1; 68(1):314-22.
 15. Nagashima G., Fujimoto T., Suzuki R., Asai J., Itokawa H., Noda M. Dural invasion of meningioma: a histological and immunohistochemical study. *Brain Tumor Pathol*. 2006 Apr; 23(1):13-7.
 16. Takei H., Buckleair L.W., Powell S.Z. Immunohistochemical expression of apoptosis regulating proteins and sex hormone receptors in meningiomas. *Neuropathology*. 2008 Feb; 28(1):62-8.
 17. Bikmaz K., Mrak R., Al-Mefty O. Management of bone-invasive, hyperostotic sphenoid wing meningiomas. *J Neurosurg*. 2007 Nov; 107(5):905-12.
 18. Belcher S.M. Rapid signaling mechanisms of estrogens in the developing cerebellum. *Brain Res Rev*. 2008 Mar; 57(2):481-92.
 19. Cafer S., Bayramoglu I., Uzum N., Yilmaz M., Memis L., Uygur K. Expression and clinical significance of Ki-67, oestrogen and progesterone receptors in acoustic neuroma. *J Laryngol Otol*. 2008 Feb; 122(2):125-7.
 20. Claus E.B., Black P.M., Bondy M.L., Calvocoressi L., Schildkraut J.M., Wiemels J.L., Wrensch M. Exogenous hormone use and meningioma risk: what do we tell our patients? *Cancer*. 2007 Aug 1; 110(3):471-6.
 21. Maiuri F., De Caro Mdel B., Esposito F., Cappabianca P., Strazzullo V., Pettinato G., de Divitiis E. Recurrences of meningiomas: predictive value of pathological features and hormonal and growth factors. *J Neurooncol*. 2007 Mar; 82(1):63-8.
 22. Pravdenkova S., Al-Mefty O., Sawyer J., Husain M. Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. *J Neurosurg*. 2006 Aug; 105(2):163-73.
 23. Konstantinidou A.E., Givalos N., Gakiopoulou H., Korkolopoulou P., Kotsiakis X., Boviatis E., Agriogiannis G., Mahera H., Patsouris E. Caspase-3 immunohistochemical expression is a marker of apoptosis, increased grade and early recurrence in intracranial meningiomas. *Apoptosis*. 2007 Apr; 12(4):695-705.
 24. Nur S., Chuang L., Ramaswamy G. Primary extracranial meningioma of the pelvis: a light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Gynecol Oncol*. 2006 Nov; 103(2):745-8.
 25. Omulecka A., Papierz W., Nawrocka-Kunecka A., Lewy-Trenda I. Immunohistochemical expression of progesterone and estrogen receptors in meningiomas. *Folia Neuropathol*. 2006; 44(2):111-5.
 26. Custer B., Longstreth W.T. Jr., Phillips L.E., Koepsell T.D., Van Belle G. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer*. 2006 Jun 7; 6:152.
 27. Korhonen K., Salminen T., Raitanen J., Auvinen A., Isola J., Haapasalo H. Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *J Neurooncol*. 2006 Oct; 80(1):1-7.
 28. Loussouarn D., Brunon J., Avet-Loiseau H., Campone M., Mosnier J.F. Prognostic value of HER2 expression in meningiomas: an immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study. *Hum Pathol*. 2006 Apr; 37(4):415-21.
 29. Batistatou A., Kyzas P.A., Goussia A., Arkoumani E., Voulgaris S., Polyzoidis K., Agnantis N.J., Stefanou D. Estrogen receptor beta (ERbeta) protein expression correlates with BAG-1 and prognosis in brain glial tumours. *J Neurooncol*. 2006 Mar; 77(1):17-23.
 30. Sribnick E.A., Ray S.K., Banik N.L. Estrogen prevents glutamate-induced apoptosis in C6 glioma cells by a receptor-mediated mechanism. *Neuroscience*. 2006; 137(1):197-209.
 31. Takei H., Schmiede L., Buckleair L., Goodman J.C., Powell S.Z. Intracerebral schwannoma clinically and radiologically mimicking meningioma. *Pathol Int*. 2005 Aug; 55(8):514-9.
 32. Smith J.S., Quiñones-Hinojosa A., Harmon-Smith M., Bollen A.W., McDermott M.W. Sex steroid and growth factor profile of a meningioma associated with pregnancy. *Can J Neurol Sci*. 2005 Feb; 32(1):122-7.
 33. Hui A.M., Zhang W., Chen W., Xi D., Purow B., Friedman G.C., Fine H.A. Agents with selective estrogen receptor (ER) modulator activity induce apoptosis in vitro and in vivo in ER-negative glioma cells. *Cancer Res*. 2004 Dec 15; 64(24):9115-23.
 34. Kirby M., Zsarnovszky A., Belcher S.M. Estrogen receptor expression in a human primitive neuroectodermal tumor cell line from the cerebral cortex: estrogen stimulates rapid ERK1/2 activation and receptor-dependent cell migration. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Jul 2; 319(3):753-8.
 35. Batistatou A., Stefanou D., Goussia A., Arkoumani E., Papavassiliou A.G., Agnantis N.J. Estrogen receptor beta (ERbeta) is expressed in brain astrocytic tumors and declines with dedifferentiation of the neoplasm.

- J Cancer Res Clin Oncol. 2004 Jul; 130(7):405-10.
36. Khalid M.H., Shibata S., Furukawa K., Nadel A., Ammerman M.D., Caputy A.J. Role of estrogen receptor-related antigen in initiating the growth of human glioma cells. *J Neurosurg.* 2004 May; 100(5):923-30.
 37. Hagel C., Park S.H., Puchner M.J., Stavrou D. CD44 expression and tumour cell density correlate with response to tamoxifen/carboplatin chemotherapy in glioblastomas. *J Neurooncol.* 2004 Jan; 66(1-2):139-46.
 38. Wahab M., Al-Azzawi F. Meningioma and hormonal influences. *Climacteric.* 2003 Dec; 6(4):285-92.
 39. Adamo P.F., Cantile C., Steinberg H. Evaluation of progesterone and estrogen receptor expression in 15 meningiomas of dogs and cats. *Am J Vet Res.* 2003 Oct; 64(10):1310-8.
 40. Lieu A.S., Hwang S.L., Howng S.L. Intracranial meningioma and breast cancer. *J Clin Neurosci.* 2003 Sep; 10(5):553-6.
 41. McLaughlin M.E., Jacks T. Progesterone receptor expression in neurofibromas. *Cancer Res.* 2003 Feb 15; 63(4):752-5.
 42. Sufarez C., Tornad I.G., Cristina C., Vela J., Iglesias A.G., Libertun C., Diaz-Torga G., Becu-Villalobos D. Angiotensin and calcium signaling in the pituitary and hypothalamus. *Cell Mol Neurobiol.* 2002 Jun; 22(3):315-33.
 43. Mandara M.T., Ricci G., Rinaldi L., Sarli G., Vitellozzi G. Immunohistochemical identification and image analysis quantification of oestrogen and progesterone receptors in canine and feline meningioma. *J Comp Pathol.* 2002 Aug-Oct; 127(2-3):214-8.
 44. Verheijen F.M., Donker G.H., Viera C.S., Sprong M., Jacobs H.M., Blaauw G., Thijssen J.H., Blankenstein M.A. Progesterone receptor, bcl-2 and bax expression in meningiomas. *J Neurooncol.* 2002 Jan; 56(1):35-41.
 45. Kubo M., Fukutomi T., Akashi-Tanaka S., Hasegawa T. Association of breast cancer with meningioma: report of a case and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol.* 2001 Oct; 31(10):510-3.
 46. Gonzalez-Agüero G., Ondarza R., Gamboa-Domínguez A., Cerbón M.A., Camacho-Arroyo I. Progesterone receptor isoforms expression pattern in human astrocytomas. *Brain Res Bull.* 2001 Sep 1; 56(1):43-8.
 47. Purdie D.W. Consequences of long-term hormone replacement therapy. *Br Med Bull.* 2000; 56(3):809-23.
 48. Buhl R., Hugo H.H., Mihajlovic Z., Mehdorn H.M. Secretory meningiomas: clinical and immunohistochemical observations. *Neurosurgery.* 2001 Feb; 48(2):297-301.
 49. Blankenstein M.A., Verheijen F.M., Jacobs J.M., Donker T.H., van Duijnhoven M.W., Thijssen J.H. Occurrence, regulation, and significance of progesterone receptors in human meningioma. *Steroids.* 2000 Oct-Nov; 65(10-11):795-800.
 50. Carroll R.S., Brown M., Zhang J., DiRenzo J., Font De Mora J., Black P.M. Expression of a subset of steroid receptor cofactors is associated with progesterone receptor expression in meningiomas. *Clin Cancer Res.* 2000 Sep; 6(9):3570-5.