

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA HRADEC KRÁLOVÉ

500 05 Hradec Králové, Heyrovského 1203, Česká republika, <http://www.faf.cuni.cz>
tel. +420495067111, fax +420495518002



Katedra biologických a lékařských věd

**Nejnovější údaje z odborné literatury o
estrogenových a progesteronových
receptorech v karcinomu čípku
děložního**

(bakalářská práce)

Vedoucí bakalářské práce: MUDr. Jiří Hochmann, CSc.

Vedoucí katedry: PharmDr. Petr Jílek, CSc.

Hradec Králové 2011

Iveta Vašíčková

Prohlášení

Prohlašuji, že tato bakalářská práce je mým původním autorským dílem a veškeré myšlenky, data a jejich zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, řádně cituji. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové 13. května 2010

.....

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat všem kteří mi byli nápomocni při zpracování mé bakalářské práce.

Děkuji vedoucímu práce MUDr. Jřímu Hochmannovi, CSc. za cenné rady a připomínky v průběhu zpracování mé bakalářské práce.

Obsah

1. SOUHRN	5
2. SUMMARY	6
3. ÚVOD A ZADÁNÍ PRÁCE	7
4. TEORETICKÁ ČÁST – Z ČESKÉ LITERATURY	8
4.1. Základy anatomie dělohy	8
4.1.1. Děložní čípek	8
4.2. Biologické aspekty gynekologických nádorů	8
4.2.1. Onkogeny	8
4.2.2. Rodina Bcl-2	9
4.2.3. Lidské papilomaviry jako příčina vzniku gynekologických onemocnění	9
4.2.4. Steroidní hormony	11
4.2.4.1. Estrogeny a progesterony	11
4.2.4.2. Receptory steroidních pohlavních hormonů	12
4.3. Klinické aspekty nádorů děložního hrdla	13
4.3.1. Chemická kancerogeneze	13
4.3.2. CIN – cervikální intraepiteliální neoplazie	14
4.3.3. Histopatologická klasifikace nádorů děložního hrdla	14
4.3.4. Prognostické faktory:	16
4.3.4.1. Grading	16
4.3.4.2. Staging	16
4.3.4.3. FIGO klasifikace	17
4.3.4.4. TNM klasifikace	17
5. PRAKTICKÁ ČÁST – ER A PR V ČÍPKU A JEHO NÁDORECH	21
5.1. Stav české internetové literatury	21
5.2. Výskyt ER a PR	21
5.2.1. ER lokalizovaný v normálních a nádorových epiteliích čípku děložního	21
5.2.2. ER a PR v normálním čípku a primárním karcinomu děložního čípku	21
5.2.3. Prognostický význam ER a PR v karcinomu děložního čípku	22
5.2.4. Studium ER a PR v lidském karcinomu děložního čípku	22
5.2.5. ER ve formě proteinu a mRNA v adenokarcinomu děložního hrdla	23

5.2.6. Rozdíly pozitivita ER v adenokarcinomu a v dlaždicobuněčném karcinomu děložního čípku	23
5.2.7. Cytoplazmatické ER v karcinomu děložního čípku.....	24
5.3. Vliv ER a PR na progresi nádoru a na přežití	24
5.3.1. ER, PR a bcl-2 jsou markery s prognostickým významem v CIN III.....	24
5.3.2. Ztráta ER 1 zhoršuje rakovinu čípku děložního	25
5.3.3. Role ER alfa v myším modelu pro HPV u rakoviny děložního čípku.....	25
6. DISKUSE.....	27
6.1. Přehled poznatků ze zahraniční literatury	27
6.1.1. Výskyt ER a PR – rozdíl mezi zdravou a maligní tkání čípku dělohy.....	27
6.1.2. Vliv menopauzy na koncentrace receptorů	28
6.1.3. Vliv ER a PR na přežití.....	28
6.2. Posouzení vhodnosti obohacovat českou literaturu v dané problematice.....	29
7. ZÁVĚR.....	30
8. SEZNAM ZKRATEK	31
9. SEZNAM LITERATURY	32

1. SOUHRN

V této bakalářské práci jsme se věnovali významu estrogenových receptorů (ER) a progesteronových receptorů (PR) u karcinomu děložního čípku s ohledem na vliv hormonální léčby. Zároveň bylo naším cílem posoudit, do jaké míry lze takovéto informace nalézt v české literatuře

Česká učebnicová literatura není zaměřena na využití receptorových hodnot pro hormonální léčbu nádoru děložního čípku. Věnuje se v tomto ohledu (kromě karcinomu prsu) spíše jen karcinomu endometria.

Teoretická část této bakalářské práce čerpá z české učebnicové a internetové literatury a zabývá se prekurzory karcinomu čípku děložního a etiopatogenezí, kde dominantní úlohou je infekce vysoce rizikovými genotypy lidských papilomavirů – HPV (human papillomavirus). Následně tato část seznamuje čtenáře s prognostickými faktory s ohledem na rozsah nádoru, biologickými aspekty a klasifikací nádorů.

Dále jsme se v praktické části této bakalářské práce zaměřili na problematiku progresu karcinomu děložního čípku a jakou roli zde hraje ER. Zahraniční autoři dokázali, že ztráta exprese ER je zodpovědná za zhoršení stavu nádoru.

2. SUMMARY

In this bachelor's thesis we attended to the importance of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) in case of uterine cervical cancer in consideration to the hormonal treatment influence. Equally, our aim was to judge whether this information is possible to find in Czech literature.

Czech textbook literature is not focused on utilizing of receptor's value for hormonal treatment of cervical cancer. In this direction – the Czech research journal literature is focused on carcinoma of endometrium (in addition to the breast cancer).

Theoretical part of this thesis draws from the Czech textbook and Internet literature. It is concerned with precursors of cervical cancer and etiopatogenesis, where the dominant task is the high-risk genotypes infection of human papillomavirus – HPV. Consequently, this part make readers acquainted with prognostic factors in relations to cancer extension, biological aspects and cancer classification.

Practical part of this thesis is focused on problems of cervical cancer progression and role of ER in it. Foreign authors proved that the loss of ER expression is liable for worsening of cancer state.

3. ÚVOD A ZADÁNÍ PRÁCE

Tato práce je zaměřena na výskyt ER a PR v karcinomu děložního čípku a na otázku, zda jejich pozitivní nález má význam pro hormonální léčbu. Úkolem této bakalářské práce bylo shromáždit poznatky o vývoji ER a PR a jejich vliv na progresi rakoviny děložního čípku.

Využití ER a PR pro rozhodování o léčbě je dnes již zcela běžné u karcinomů prsu – a to i v naší republice. Naopak, tato možnost předvídat účinnost hormonální léčby není u nádorů dělohy využívána. A spíše jen v zahraniční literatuře o ní nalézáme – alespoň ojedinělé informace. Formou bakalářské práce se tedy pokoušíme převést tyto informace do české literatury.

4. TEORETICKÁ ČÁST – Z ČESKÉ LITERATURY

4.1. Základy anatomie dělohy

4.1.1. Děložní čípek

Děloha je svalový orgán hruškovitého tvaru, uložený pod středem dutiny malé pánve, mezi močovým měchýřem a konečníkem. Děloha se skládá z děložního těla (corpus uteri), děložního dna (fundus uteri) s rohy a z krčku (cervix uteri), na který se upíná pochva (Dylevský – 2000).

Děložní hrdlo má válcovitý tvar a kaudálním směrem se kónicky zužuje. Poševní úpon rozděluje hrdlo na dvě části – portio vaginalis cervicis uteri (čípek děložní) a portio supravaginalis. Vaginální část cervixu je hladká, uprostřed se nachází orificium externum uteri. Tato zevní branka má u nulipar kruhovitý tvar, u multipar je příčně štěrbinovitá. Štěrbina proto rozděluje čípek na přední a zadní pysk. Z hlediska klinického – nádory čípku prorůstají do děložního hrdla – a proto bývají tyto názvy směřovány (Kudela a kol. - 2008).

4.2. Biologické aspekty gynekologických nádorů

4.2.1. Onkogeny

V mnohobuněčném organismu je počet buněk udržován v relativně stabilní hodnotě, a to vyžaduje dokonalé řízení buněčného dělení nebo regulovaný zánik buněk. Při narušení proliferace buněk se nekontrolovaně rozmnožují a mohou být základem pro vývoj nádorů. Tyto změny buněk označujeme jako nádorovou transformaci.

Onkogeny jsou geny, které přispívají k nádorové transformaci buňky. Protoonkogeny jsou geny, ze kterých onkogeny vznikají. Jednak jsou to zdravé buněčné

geny, které za normálních okolností vyvolávají zdravé množení buněk. V případě virové karcinogeneze však protoonkogeny jsou virem přenášené geny, které vnášejí do buněčného genomu onkogen, nebo aktivují v hostitelské buňce geny, které se stávají onkogeny. Po jejich mutaci na onkogeny dojde k narušení příslušných regulací (Nečas a kol.-2000).

4.2.2.Rodina Bcl-2

Členy této rodiny jsou geny s proapopticky (např. Bax) a antiapoptoticky (např. Bcl-2) působícími funkčními proteinovými produkty. Apoptózou se rozumí sebezničení např. nádorové buňky.

Proteinový produkt protoonkogenu Bcl-2 působí jako inhibitor apoptózy. Další členové této rodiny, Bax a Bcl-x, působí proti této inhibici.

Zvýšená exprese Bcl-2 vede k ochraně nádorové buňky před apoptózou, tedy i před účinkem cytostatik. Předpokládá se, že protein Bcl-2 je klíčovým faktorem při vzniku mnohočetné lékové rezistence. Nadbytek proapoptických proteinů této rodiny naopak zvyšuje senzitivitu k cytostatické léčbě (Cibula a kol. - 2009).

4.2.3.Lidské papilomaviry jako příčina vzniku gynekologických onemocnění

Infekce ženského genitálního traktu lidskými HPV, patří k nejrozšířenějším sexuálně přenosným onemocněním, a to včetně nejzávažnějšího klinického projevu infekce, karcinomu děložního čípku a lézí jemu předcházejících.

HPV, dříve patřící společně s polyomaviry do čeledi Papovaviridae, byly v současné době na základě zásadní odlišnosti genomů obou rodů přeřazeny do samostatné čeledi Papillomaviridae.

Jejich genom je rozdělen do tří částí: oblast tzv. časných genů (early region, E), kódující regulační proteiny, které se uplatňují v časných fázích infekce při transkripci a translaci virového genomu, sestávající z genů E 1-8 a onkogenní transformaci (např. E6, E7), oblast pozdních genů (late region, L) které kódují majoritní a minoritní kapsidový protein (L1 a L2), a nekódující oblast (upstream regulatory region – URR, long control

region – LCR), ve které se nacházejí regulační sekvence (Mikyšková a spol. - 2003).

HPV klasifikace je založena na odlišnostech ve struktuře DNA kódující oblasti pro časné proteiny E6 a E7 a pozdní protein L1 (Cibula a kol. - 2009).

HPV lze rozdělit podle tkáňové specifity na kožní a slizniční. Podle onkogenního potenciálu se HPV dělí na dvě skupiny – na viry s nízkým rizikem (low risk LR- HPV) a viry vysoce rizikové (high risk HR-HPV), tzv. onkogenní viry (Šimůnková a kol. - 2007).

Ty mají vysokou schopnost iniciovat maligní transformaci buněk děložního čípku díky schopnosti integrovat se do jejich genomu (Kudela a kol. - 2004).

Low risk HPV- jedná se zejména o typy 6 a 11, které způsobují genitální kondylomata – různorodé pohlavní bradavice detekované v období gravidity a spontánní regrese v období puerperia. Do této skupiny se dále řadí typy 34, 40, 42, 43, 44, 54, 74 (Mikyšková a spol. - 2003).

High risk HPV – do této skupiny patří typ 16, 18, jež se jako hlavní činitel podílí na vzniku karcinomu děložního čípku v 70 %, na dalších 20 % typy 31, 33, 45, 52 a 58 (Cibula a kol. - 2009).

Etiopatogenetická spojitost mezi infekcí HR HPV vedla k zařazení genotypů HPV 16 a 18 mezi prokázané lidské karcinogeny (Cibula a kol. - 2009).

Přítomnost DNA HR HPV prokazujeme u 99,7 % spinocelulárních karcinomů děložního hrdla, 56-94 % adenokarcinomů děložního hrdla, u 60-93 % HG dlaždicobuněčných lézí, u 31-60 % LG dlaždicobuněčných lézí a u 50-60 % AIS. V případě benigních kondylomat jsou v 90-95 % detekovány LR HPV 6 a 11 (Cibula a kol. - 2009).

HR-HPV typy, které infikují slizniční epitel, mají schopnost navodit onkogenní transformaci buňky prostřednictvím interakce svých onkogenních proteinů (E6 a E7) s regulačními proteiny buňky (Mikyšková a spol. - 2003).

Protein E6 a jeho onkogenní účinek spočívá v interakci s tumorsupresorovým proteinem p53, který reguluje buněčný cyklus v kontrolních bodech fází G1 a G2 a kontroluje přechod buňky do apoptózy jako reakci na signály genotoxických a cytotoxických stresů. Vazba proteinu E6 na p53 označí p53 pro degradaci ubikvitin-dependentní proteolýzou, a tím způsobí ztrátu kontroly buněčné proliferace a destabilizaci genomu (Mikyšková a spol. - 2003).

Gen E7 kóduje druhý důležitý onkoprotein, který je schopen interagovat s dalším regulátorem buněčné proliferace, retinoblastomem (pRb). Pokud je pRb inhibován vazbou s E7 papilomavirovým proteinem, překročí tzv. restriční bod na hranici S fáze a ztrácí schopnost kontroly buněčné proliferace (Mikyšková a spol. - 2003).

Cervikální léze související s HPV infekcí

Nejzávažnějším klinickým důsledkem HPV – infekce je vznik cervikálních dysplazií (CIN I- III) a invazivního karcinomu cervixu. HPV se uplatňují při vzniku téměř všech dlaždicových karcinomů cervixu. Nejcitlivější k HPV – infekci jsou buňky nevyzrálého epitelu bazálních vrstev cervixu.

HPV infekce je nejčastějším sexuálně přenosným onemocněním. Přenos se uskutečňuje především pohlavním stykem, vstupní branou infekce jsou mikrotraumata kůže a sliznic. Díky druhové a tkáňové specifitě infikuje HPV lidské proliferující buňky. HPV infekce nevede k viremii, není provázena zánětem, ale způsobuje lokální tvorbu cytokinů (Cibula a kol. - 2009).

4.2.4. Steroidní hormony

4.2.4.1. Estrogeny a progesterony

Estrogeny jsou steroidní hormony secernované především v ovariích, nachází se také v nadledvinkách a během gravidity je produkuje placenta. Denní produkce je dosti značná a kolísá cyklicky a podle řady okolností. Nejvýznamnějším estrogenním hormonem je estradiol. Sekrece hormonů je stimulována luteinizačním hormonem předního laloku hypofýzy.

Estrogeny působí na růst a vývoj primárních a sekundárních pohlavních znaků. Ovlivňují vaskularizaci, růst epitelu, vejcovodů, tvorbu hlenu, v děloze podporují růst svalové tkáně a proliferaci endometria a také vývoj mléčné žlázy. Společně s progesteronem řídí průběh menstruačního cyklu. Estrogeny jsou hlavně používány v gynekologii

k úpravě funkčních poruch menstruace a při některých klimakterických potížích (Hanč a kol.-1982).

Progesteron je steroidní hormon ze skupiny gestagenů. Byl prokázán v extraktech žlutých tělísek vaječníků, vyvolávající gestační změny v děloze. Specifickým účinkem progesteronu je udržování gravidity. Přípravuje sliznici děložní fyziologicky pro přijetí a uhníždění oplodněného vajíčka. Estrogeny činí dělohu vnímavější pro následující působení gestagenu. Sekrece progesteronu žlutým tělískem je stimulována především luteotropinem předního laloku hypofýzy.

4.2.4.2.Receptory steroidních pohlavních hormonů

Receptory pohlavních hormonů je možno prokázat nejen v pohlavních orgánech, hypotalamu, adenohipofýze a prsní žláze, ale zejména ER se nalézají rovněž v játrech, ledvinách, kostní tkáni a cévním endotelu. Receptory steroidních pohlavních hormonů jsou součástí nádorových buněk hormonálně dependentních nádorů prsů, prostaty, dělohy a ovaria a jejich inhibice nebo zábrana jejich stimulace má terapeutický význam.

Tyto receptory jsou lokalizovány v buněčném jádře. Steroid se po průniku buněčnou membránou váže na vazebné místo receptoru pro steroidní strukturu a mění jeho konformaci. Vzniká vazba steroid-receptor, která tvoří receptorový dimer, který tvoří se specifickou sekvencí DNA (deoxyribonukleová kyselina) komplex nazývaný „hormone responsive element“. Takto vzniklý komplex aktivuje odpovídající RNA-polymerasu, ta vytváří specifickou sekvenci mRNA (mediátorová ribonukleová kyselina). Tato mRNA indukuje transkripci genů regulujících ve smyslu aktivace nebo inhibice syntézu specifických proteinů. Takto mohou vznikat specifické enzymy nebo dochází k inhibici tvorby receptorů pro další steroidní hormony (Lincová a kol.-2007).

4.3. Klinické aspekty nádorů děložního hrdla

4.3.1. Chemická kancerogeneze

Kancerogeneze je proces vzniku nádoru. Obecně se jako nádor či tumor označuje nová a abnormální tkáň v mnohobuněčném organismu, která se dělí neregulovaným způsobem. Nádorová buňka se od normální buňky liší hlavně v tom, že je v ní narušen regulační mechanismus jejího dělení a diferenciaci (Rosypal a spol. – 2000).

Rozlišujeme nádory maligní, které infiltrují do jiné tkáně a uvolňují buňky vytvářející druhotná nádorová centra (metastáze) a nádory benigní, který vadí organismu svým objemem omezujícím jiné orgány a nešíří se v těle metastází.

Rakovina je v podstatě genetickou chorobou. Dochází ke změně genetické informace, která je v DNA obsažena, což se projeví změnou znaku fenotypu. Tyto neusměrněné změny genotypu se nazývají mutace. Ke vzniku mutací dochází samovolně např. v důsledku náhodných chyb při replikaci DNA, nebo jsou indukovány fyzikálními nebo chemickými kancerogeny. Za kancerogen označujeme látku nebo fyzikální faktor vyvolávající rakovinu.

Velmi účinným mutagenem je třeba záření, při němž vznikají neobvyklé chemické vazby uvnitř molekuly DNA. Také rozsáhlá řada nejrůznějších chemických látek vstupuje do chemických reakcí s DNA. Významnými chemickými mutageny jsou alkylační látky, silná oxidační činidla, látky schopné vmezeřit se do řetězců molekul DNA. Mutageny jsou tedy příčinou nekontrolované transformace nádorové buňky a obecně se označují jako kancerogeny. Proto tedy mutageny s kancerogenním účinkem jsou též kancerogeny (Rosypal a kol. – 2003).

4.3.2.CIN – cervikální intraepiteliální neoplazie

Prekurzorem invazivního dlaždicobuněčného karcinomu hrdla je cervikální intraepiteliální neoplazie(CIN).

Jedná se o změny asociované s infekcí HPV. Na histologické úrovni je CIN charakterizována poruchou maturace s rozšířením bazální zóny epitelu a jadernými abnormality, které zahrnují jaderné pleomorfie, hyperchromazie, nepravidelnosti jaderné membrány a přítomnost mitóz včetně atypických. Histologicky se rozlišují tři stupně- CIN 1(mírná dysplazie), CIN 2 (střední dysplazie) a CIN3 (zahrnuje těžkou dysplazii a carcinoma *in situ*)

CIN 3- cervikální intraepiteliální neoplazie 3.stupně

Zahrnuje i dlaždicobuněčný carcinoma *in situ*. Na histologické úrovni jsou známky poruchy maturace v celé šíři epitelu, či je maturace přítomná pouze v povrchních vrstvách. Jaderné atypie jsou obvykle výrazné s četnými i atypickými mitózami (Cibula a kol. - 2009).

4.3.3. Histopatologická klasifikace nádorů děložního hrdla

Většina nádorů děložního hrdla jsou maligní epitelové nádory s převahou dlaždicobuněčného karcinomu. Ostatní maligní nádory jsou méně časté. Z mezenchymálních nádorů převažuje leiomyosarkom, následovaný vzácnými typy nádorů, jako je endometriální stromální sarkom a nediferencovaný sarkom. Ze skupiny smíšených epitelových a mezenchymálních se může vyskytnout maligní smíšený Mülleriánský nádor a adenosarkom. Maligní melanom a další typy maligních nádorů (nádor ze žloutkového váčku, Wilmsův nádor, nádory lymfoidní a hematopoetické tkáně) jsou zcela výjimečné (Cibula a kol. - 2009).

Tabulka č. 1 – Klasifikace nádorů děložního hrdla

	histologický typ
epitelové nádory	
nádory z dlaždicového epitelu	dlaždicobuněčný karcinom
	mikroinvazivní dlaždicobuněčný karcinom
žlázové nádory	mucinózní adenokarcinom
	endometroidní adenokarcinom
	světlobuněčný adenokarcinom
	serózní adenokarcinom
	mezonefrický adenokarcinom
ostatní epitelové nádory	adenoskvamózní karcinom
	karcinom z „matnicových buněk“
	malobuněčný karcinom
	nediferencovaný karcinom
	adenoidně cystický karcinom
	adenoidně bazocelulární karcinom
mezenchymální nádory	leiomyosarkom
	endometriální stromální sarkom, low grade
	nediferencovaný endocervikální sarkom
smíšené epitelové a mezenchymální nádory	karcinosarkom (smíšený maligní Mülleriánský nádor)
	Adenosarkom
	Wilmsův nádor
melanocytární nádory	maligní melanom

(Cibula a kol. – 2009)

4.3.4. Prognostické faktory:

Hlavním prognostickým faktorem je rozsah nádoru vyjádřený jeho stagingem – neboli klinickým stádiem postižení např. sousedních orgánů. Dalším faktorem je určení typu nádoru na základě histopatologického vyšetření (= grading) rozvedeného níže. Důležitým faktorem je lokalizace karcinomu (endocervix – exofytický typ či typ endocervikální – infiltrativní). Mezi nejdůležitější faktory patří postižení regionálních lymfatických uzlin. Tyto faktory jsou však zahrnuty do stajingu onemocnění a jasně vyjádřeny v TNM a FIGO kategoriích (Cibula a kol. - 2009).

4.3.4.1.Grading

Grading je mikroskopické určení stupně diferencovanosti nádoru. U některých epitelových nádorů porovnáваме vzhled jeho buněk se vzhledem nenádorových epitelů. Rozlišujeme nádor dobře diferencovaný, kdy se nádorové buňky podobají buňkám v okolí, a nediferencované (anaplastické) nádory, kde je tato podobnost značně snižená nebo chybí (Mačák a kol.- 2004).

Grading má čtyři stupně diferencovanosti G1-4 (dobře, středně, málo diferencovaný a nediferencovaný). GX znamená, že stupeň diferenciacie nelze určit. Jedná se o důležitý prognostický údaj. Platí, že čím je nádor méně diferencovaný, tím je agresivnější, ale zároveň citlivější k léčbě (Klener a kol. – 2002).

4.3.4.2.Staging

Díky současným zobrazovacím metodám lze spolehlivě určit hranice šíření karcinomu a rozlišit tak i jemné niance chorobného procesu (např. u prorůstání karcinomu do jednotlivých vrstev močového měchýře či rekta), jejichž detailnější zařazení stávající klasifikace neumožňují. Nezohledňují se zde ani další některé důležité prognostické parametry, jakým je např. hloubka stromální invaze v cervixu, volumetrie nádoru, stupeň infiltrace parametří, atd. Nanejvýš precizně stanovený klinický staging je základem pro optimálně stanovený terapeutický postup, k čemuž slouží moderní zobrazovací metody (Cibula a kol. - 2009).

4.3.4.3.FIGO klasifikace

Klasifikace FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) je založena na klinických vyšetřeních, ačkoliv je v poslední revizi zřejmý posun ke klasifikaci na základě histopatologického vyšetření preparátů získaných chirurgickým odběrem (Cibula a kol. - 2009).

FIGO klasifikace člení onemocnění do 4 stádií:

Stadium I – časné onemocnění omezené na primární orgán

Stadium II – onemocnění s lokální progresí mimo primární orgán postihující přilehlé tkáně

Stadium III – onemocnění s extenzivnějším, avšak lokoregionálním šířením

Stadium IV – metastatické onemocnění

4.3.4.4.TNM klasifikace

Systém TNM (Classification of Malignant Tumours) je založen na popisu 3 složek anatomického rozsahu onemocnění :

T (tumor) - rozsah primárního nádoru (TX, Tis, T1-T4)

N (nodus) – přítomnost nebo nepřítomnost a rozsah metastáz v regionálních lymfatických uzlinách (NX, NO-N2)

M (metastáza) – přítomnost, nebo nepřítomnost vzdálených metastáz (MX, MO-M1) (Cibula a kol. - 2009).

Tabulka č. 2: Detailní rozdělení stádia nádorového onemocnění

podle klasifikace TNM

Hodnocení primárního nádoru

TX	Stadium primárního nádoru nelze hodnotit
T0	Bez známek primárního nádoru
Tis	Karcinom in situ (CIS)
T1	Karcinom cervixu omezený jen na dělohu
T1a	Invazivní karcinom diagnostikovaný pouze mikroskopicky

Hodnocení regionálních mízních uzlin

NX	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	V regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	Metastázy v regionálních mízních uzlinách

Hodnocení vzdálených metastáz

MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	Nejsou vzdálené metastázy
M1	Vzdálené metastázy

(Cibula a kol. – 2009)

Pro určení strategie léčby je rozhodující stupeň pokročilosti onemocnění a stav nemocného. Léčebný postup vychází ze zhodnocení výsledků stagingových vyšetření. Standardní léčebné postupy lze rozdělit na časná stádia (FIGO stadium IA – IIA), kde se používá léčba chirurgická, a na postupy pozdních stádií, kde základním léčebným postupem je radioterapie a radiochemoterapie (Tomancová – 2010).

Stadium IA je definován hloubkou invaze do 5 mm a plošným rozsahem léze do 7 mm. Termín pro toto stadium se používá mikroinvazivní nebo preklinický karcinom. Jedná se o malý rozsah nádoru. Z klinického hlediska ho dělíme na stadium IA1 a IA2 na základě hloubky invaze do stromatu. Stadium IA a IB je nádor limitovaný na děložní hrdlo do 4 cm v průměru. Hloubka invaze nádoru u těchto stádií koreluje s rizikem postižení pánevních lymfatických uzlin (Cibula a kol. - 2009).

Stadium IB2 – nádor limitovaný na děložní hrdlo větší než 4 cm v průměru a stadium IIA - jádro infiltrující horní dvě třetiny pochvy je v současnosti management nejednotný. Metodou léčby je primární chemoradioterapie (Tomancová – 2010).

Od stadia IIB (nádor infiltrující parametria) je dominantní léčbou radioterapie a radiochemoterapie (Tomancová – 2010).

Tabulka č. 3: Klasifikace stádia nádoru podle FIGO

v globálním porovnání s TNM

Stadium	TNM
0	Tis N0 M0
IA1	T1a1 N0 M0
IA2	T1a2 N0 M0
IB1	T1b1 N0 M0
IB2	T1b2 N0 M0
IIA	T2a N0 M0
IIB	T2b N0 M0
IIIA	T3a N0 M0
IIIB	T1, T2, T3a N1 M0 T3b, každé N M0
IVA	T4, každé N M0
IVB	Každé T, každé N M1

Tabulka č. 4: Klasifikace stádia nádoru podle TNM v detailním porovnání s FIGO

TNM		FIGO
TX	Stadium primárního nádoru nelze hodnotit	
TO	Bez známek primárního nádoru	
Tis	Karcinom in situ (CIS)	0
T1	Karcinom čípku omezený na dělohu (není brán ohled na šíření na tělo děložní	
T1a	Preklinický invazivní nádor diagnostikovaný výlučně mikroskopicky	IA
T1a1	Stromální invaze ≤ 3 mm vertikálně a ≤ 7 mm horizontálně	IA1
T1a2	Stromální invaze > 3 mm a ≤ 5 mm vertikálně (od baze epitelu) a ≤ 7 mm horizontálně	IA2
T1b	Nádor větší než T1a, nebo klinicky viditelná léze ohraničená na dělohu	IB
T1b1	Tumor do průměru ≤ 4 cm v největším průměru	IB1
T1b2	Tumor do průměru > 4 cm v největším průměru - „bulky“	IB2
T2	Šíření mimo dělohu, ne na distální $\frac{1}{3}$ pochvy, ne k pánevní stěně	II
T2a	Šíření na proximální $\frac{2}{3}$ pochvy, bez šíření do parametrií	IIA
T2a1	Tumor o průměru ≤ 4 cm v největším průměru, šířící se na proximální $\frac{2}{3}$ pochvy, bez šíření do parametrií	IIA1
T2a2	Tumor o průměru > 4 cm v největším průměru, šířící se na proximální $\frac{2}{3}$ pochvy, bez šíření do parametrií - „bulky“	IIA2
T2b	Šíření do parametrií	IIB
T3	Šíření mimo dělohu, ke stěně pánevní a nebo na distální $\frac{1}{3}$ pochvy a/ nebo rozvoj hydronefrózy či afunkce ledviny	III
T3a	Šíření na distální $\frac{1}{3}$ pochvy, ne k pánevní stěně	IIIA
T3b	Šíření k pánevní stěně a/ nebo hydronefróza či afunkce ledviny	IIIB
T4	Šíření na sliznici močového měchýře/rekta a/ nebo mimo malou pánev	IVA
N1	Postižení regionálních uzlin	IIIB a výše
M1	Vzdálené metastázy	IVB

5. PRAKTICKÁ ČÁST – ER A PR V ČÍPKU A JEHO NÁDORECH

5.1. Stav české internetové literatury

Česká internetová literatura se nevěnuje ER a PR v čípku děložním, ale spíše je zaměřena na karcinom prsu a endometria jako nejčastější zhoubné gynekologické onemocnění v České republice.

V české internetové literatuře jsem nenašla žádné informace o ER a PR v čípku děložním a jeho nádorech. Následující podkapitoly jsem čerpala výhradně ze zahraničních zdrojů.

5.2. Výskyt ER a PR

5.2.1. ER lokalizovaný v normálních a nádorových epitelích čípku děložního

V normálním krčku děložním byly, bazální buňky dlaždicového epitelu, metaplastické buňky a endocervikální žlázové buňky, pozitivní na ER. Naopak nádorové buňky CIN a invazivní karcinom byly na ER negativní (v 17 z 21 případů). Zbývající čtyři případy CIN a dva případy invazivního karcinomu byly místy na ER pozitivní. Většina nádorových buněk v CIN a invazivní karcinom děložního krčku ztrácejí expresi ER a může to souviset s HPV typy, které je ovládnou (Nonogaki a kol. - 2006).

5.2.2. ER a PR v normálním čípku a primárním karcinomu děložního čípku

Hladiny ER a PR byly měřeny u 21 vzorků karcinomů děložních čípků a u 17 vzorků normálních děložních čípků monoklonálním enzymatickým testem (EIA-enzymoimunoanalýza). U normálních děložních čípků v 88.2% vzorků byly ER pozi-

tivní (více než 15 fmol/mg proteinu), v 74,5% byly PR pozitivní (více než 15fmol/mg proteinu) a v 74.5% byly zároveň ER i PR pozitivní. U rakoviny děložního čípku, 66,7% zhoubných bylo ER pozitivní, 42,9% bylo PR pozitivní a 38,1% bylo zároveň ER i PR pozitivních. Nebyl zde podstatný rozdíl ve stavu ER mezi normálním děložním čípkem a děložním čípkem s rakovinou ($P>0,05$), ale stav a hladina PR u normálního děložního čípku byly významně vyšší než u děložních čípků s karcinomem ($P<0,05$). Hladiny ER v dlaždicobuněčném karcinomu nebyly ve vztahu ke klinickému stádiu nádoru, histologickému stupni ani k menopauzálnímu stavu. Hladiny PR u pacientek před menopauzou s dlaždicobuněčným karcinomem byly výrazně vyšší než u pacientek po menopauze (Shen a kol. – 1994).

5.2.3. Prognostický význam ER a PR v karcinomu děložního čípku

Aby mohlo být uskutečněno studium prognostického významu receptorů, bylo vyšetřeno ER a PR u 65 karcinomů děložního čípku před započítím chirurgické léčby ozářením. U žen před menopauzou, logistický model vysvětluje, že klinický stav, chirurgický stav a hladina receptoru nezávisle předvídají přežití. Jestliže to bude potvrzeno v dalších studiích, tak o ER a PR může být dokazováno, že jsou to vhodné prognostické faktory pro řízení léčby karcinomů děložních čípků (Roger a kol. – 1986).

5.2.4. Studium ER a PR v lidském karcinomu děložního čípku

Tři sta dvanáct různých vzorků děložních čípků bylo testováno na obsah ER a PR metodou DCC (dextran-coated charcoal). Výsledky ukázaly, že koncentrace ER a PR u normálních děložních čípků byly vyšší než u maligních, a že procento pozitivních výsledků ER a PR v případě děložních skvamózních buněk (u normálních tkání) bylo vyšší než u maligních tkání děložních čípků. Jelikož odchylky ER a PR u děložních čípků s maligními nádory nebyly souběžné, tak tvorba a nebo funkční mechanismy receptoru mohou být poškozeny. Procento pozitivních výsledků pro ER nekorelovalo s klinickými stavy, zatímco u PR bylo nepřímo úměrné ke klinickým stavům. Skutečnost, že některé pacientky s rakovinou děložního čípku měly vysokou hladinu PR a měly pozi-

tivní oba jak ER, tak PR naznačuje možnost pro endokrinní léčbu. Obsah a rozložení ER a PR u normálních děložních čípků jsou konzistentní s účinky pohlavního hormonu (Han a kol. – 1992).

5.2.5. ER ve formě proteinu a mRNA v adenokarcinomu děložního hrdla

Další autoři zkoumali stav estrogenových receptorů u 20-ti adenokarcinomů krčku děložního imunocytochemicky, aby zjistili přítomnost ER ve formě proteinu a neizotopové in situ hybridizace pro důkaz ER ve formě mRNA.

Šest adenokarcinomů krčku děložního obsahovalo prokazatelně imunocytochemicky ER ve formě proteinu, všechny (z dotyčných šesti) obsahovaly ER ve formě mRNA, ale zabarvení na mRNA u nich bylo méně intenzivní ve špatně histologicky diferencovaných oblastech čtyř tumorů.

Tento nesoulad ER ve formě proteinu a ER ve formě mRNA vyžaduje další zkoumání, jelikož existuje možnost, že estrogen může hrát roli v patogenezi adenokarcinomu krčku děložního (Ismail a spol. - 1992). Zde ovšem musíme upozornit, že adenokarcinom není převažujícím nádorem krčku – respektive – hlavně ne čípku děložního, kterým se zabývá naše práce.

5.2.6. Rozdíly positivity ER v adenokarcinomu a v dlaždicobuněčném karcinomu děložního čípku

Podíl tumorů pozitivních na ER byl větší v adenokarcinomech děložního čípku než v dlaždicobuněčných karcinomech děložního čípku.

Úroveň testosteronu v plazmě žen před menopauzou s rakovinou čípku děložního byly nižší než v kontrolní skupině (Hähnel a spol. - 2004).

5.2.7. Cytoplazmatické ER v karcinomu děložního čípku

Koncentrace cytoplazmatických ER v rakovině děložního čípku byla měřena v 30 případech (28 dlaždicobuněčných karcinomů a 2 adenokarcinomy).

Průměrná koncentrace ER v dlaždicobuněčných karcinomech byla $19,3 \pm 26,0$ fmol/mg cytosolového proteinu. U žen před a po menopauze to bylo $6,82 \pm 9,86$ a $28,6 \pm 30,1$ fmol/mg proteinu, při čemž citovaní autoři zjistili, že posledně jmenované hodnoty jsou statisticky významně vyšší. Pokud byla pozitivita ER definována jako koncentrace vyšší než 10 fmol/mg proteinu, pak 12 z 28 případů (43 %) bylo shledáno jako pozitivní na ER. Nebyly shledány žádné významné rozdíly mezi koncentracemi ER klinických stádií I a II dlaždicobuněčných karcinomů ($19,2 \pm 24,2$ a $20,9 \pm 27,2$ fmol/mg).

ER byly pozorovatelné v děložní tkáni v rámci všech kontrolních případů děložního myomu (tedy jako kontrolní skupinu použili citovaní autoři pacientky s děložními myomy, s nimiž porovnávali výsledky z karcinomů čípku). Žádné rozdíly obsahu ER mezi proliferativní a sekreční fází (ovariálního cyklu) nebyly shledány, ale koncentrace u žen před menopauzou byla výrazně nižší než u žen po menopauze.

Ve srovnání s kontrolami, průměrná hladina ER u obou skupin žen, před i po menopauze byla u dlaždicobuněčných karcinomů výrazně nižší proto, že ER nebylo u 57 % těchto případů detekovatelné. Oba případy děložního adenokarcinomu byly ER-pozitivní (Yajima a spol. - 1985).

5.3. Vliv ER a PR na progresi nádoru a na přežití

5.3.1. ER, PR a bcl-2 jsou markery s prognostickým významem v CIN III

Hormony vyvolaná rakovina děložního čípku je zprostředkována ER a PR. Při rakovině děložního čípku je zvýšení imunoreaktivity stanovení bcl-2 a Bax obecně spojováno s lepší vyhlídkou pacientky na uzdravení. Účelem citované studie bylo ohodnotit význam typizace HPV 16 a HPV 18 a genotypizace polymorfismu p53

prostřednictvím polymerázové řetězové reakce a ohodnotit expresi ER, PR, bcl-2 a Bax prostřednictvím imunocytochemie – to vše pro přepovídání klinického chování CIN III lézí.

Imunoreaktivní stanovení ER, PR, bcl-2 a Bax bylo kvantifikováno jako pozitivní (více než 10 % zbarvených buněk) a negativní (méně než 10 % zbarvených buněk). Nebyly zjištěny žádné statisticky signifikantní rozdíly mezi skupinami MIC (mikroinvaze) a CIN III vztahujícími se k infekci HPV a k polymorfismu p53. Imunocytochemická exprese ER, PR, bcl-2 a Bax byla silnější a častější ve skupině CIN III. Po statistické analýze na základě většího počtu proměnných byla pouze současná exprese ER, PR a bcl-2 v případě lézí CIN III jediným nezávislým faktorem při definici nízkého rizika progresu (= zhoršení). Studie těchto autorů napovídá, že současná exprese ER, PR a bcl-2 může být užitečným nástrojem při identifikaci CIN III lézí s nízkým rizikem progresu k rakovině děložního čípku (Moutinho a spol. - 2004).

5.3.2. Ztráta ER 1 zhoršuje rakovinu čípku děložního

Bylo zjištěno, že ztráta exprese estrogenového receptoru 1 (ESR1) provází progresi (zhoršování) rakoviny děložního čípku, v případě analýzy vzorků normálního děložního čípku, vzorků skvamózních intra-epiteliálních lézí nízkého stupně, skvamózních intra-epiteliálních lézí vysokého stupně a vzorků SCC (= skvamózního karcinomu).

Molekulární mechanismy inhibiční regulace ESR 1 v invazivních karcinomech krčku děložního se zdají být komplexní a pravděpodobně heterogenní.

Citovaní autoři uzavírají, že jejich zjištění ukazují, že ztráta ESR 1 (estrogenový receptor 1) má hlavní roli ve zprostředkování invaze a progresu (zhoršování) rakoviny děložního čípku (Zhai a spol. - 2010).

5.3.3. Role ER alfa v myším modelu pro HPV u rakoviny děložního čípku

Při dlouhodobém ovlivňování fyziologickými hladinami exogenního estrogenu, K14E7 transgenní myši, které exprimují HPV-16E7 onkoprotein v dlaždicových

epiteliích podlehnou nádorovému zvratu na rakovinu děložního čípku.

Citovaní autoři dokazují, že exogenní estrogen není schopen působit jako promoční faktor – ať již pro vyvolání dysplazie nebo rakoviny děložního čípku u myši K14E7/ERalfa.

Gen E7 s jeho proteinem a exogenní estrogen nebyly schopny způsobovat promoci ASM (atypické skvamózní metaplazie) v případě absence ER alfa. Autoři usuzují, že ER alfa hraje zásadní roli v raném stádiu karcinogeneze děložního čípku v tomto myším modelu (Chung a spol. - 2008).

6.DISKUSE

6.1.Přehled poznatků ze zahraniční literatury

Toto pojednání je v této fázi předběžné, neboť např. různí autoři používali odlišné metody. Velká část těchto výsledků byla získána biochemickou – radioreceptorovou metodou ve zkumavkách – po „rozbití“ buněk na cytosol. Nyní je naopak daleko běžnější vyšetření jednotlivých buněk v histologickém preparátu pomocí imunohistochemie. V některých pracích byl vyšetřován nejen receptorový protein, ale i mRNA, ze které je v buňkách tvořen.

Z hodnocení je navíc nutno vyloučit takové práce, které pojednávají o jiném typu nádoru v lokalizaci, která nás zajímá. Např. někteří další autoři zjišťovali přítomnost ER ve formě proteinu nebo in situ hybridizace ve formě mRNA. U všech adenokarcinomů krčku děložního se objevila pozitivita ER jak ve formě mRNA tak i proteinu (Ismail a spol. – 1992). Avšak toto zjištění se netýká námi sledovaného typu karcinomů, neboť převažujícím typem karcinomů čípku jsou dlaždicobuněčné nebo spinocelulární karcinomy. Tyto typy patří mezi nejčastěji se vyskytující maligní nádory děložního čípku (viz tabulka č. 1. – Cibula a kol. 2009).

6.1.1.Výskyt ER a PR – rozdíl mezi zdravou a maligní tkání čípku dělohy

Ze zahraniční literatury se dozvídáme, že nádorové buňky již ve stavu CIN čípku ztrácejí expresi ER. To souvisí se ztrátou diferenciací během malignizace, která je často způsobena vlivem HPV, které je ovládnou. Přitom normální buňky krčku děložního byly pozitivní na ER (Nonogaki a kol. – 2006). Také Han a kol. (1992) uvádí podobné výsledky. Shen a kol. (1994) uvádí, že u normálních čípků byla zjištěna pozitivita na ER i PR, kdežto u karcinomů byla pozitivita méně častá – pokud byl posuzován výskyt vzorků zároveň ER i PR pozitivních.

6.1.2.Vliv menopauzy na koncentrace receptorů

Autoři Yajima a kol. (1985) zjistili, že ženy po menopauze mají vyšší hodnoty koncentrace ER v dlaždicobuněčných karcinomech. Hladiny PR u pacientek před menopauzou s dlaždicobuněčným karcinomem byly výrazně vyšší než u pacientek po menopauze (Shen a kol. – 1994). Několik bakalářských a diplomových prací školicího pracoviště bylo zaměřeno na stejnou otázku v případě karcinomu prsu, neboť je zde nebezpečí falešné negativity nebo falešné positivity ER a PR. Jestliže vlivem menopauzy klesne koncentrace estradiolu v krvi, tak buňky zvýší koncentraci ER, aby výsledný signál zůstal stejný. Zvláště v případě zkumavkových (cytosolových) metod může tedy jít o falešné zvýšení positivity, neboť počet buněk pozitivních na ER je v tomto případě stejný.

6.1.3.Vliv ER a PR na přežití

Zhai a kol. (2010) prokázali souvislost progresu rakoviny děložního čípku se ztrátou exprese ESR-1. Chung a kol. – (2008) podávají důkaz, že k započatí hormonální karcinogeneze je nutná přítomnost ER – a ta se v průběhu karcinogeneze zmenšuje (podle ostatních námi citovaných prací).

Moutinho a kol. (2004) zkoumali expresi ER, PR a imunoreaktivitu skupin genů bcl-2 a Bax a dokázali, že jejich pozitivita bývá u CIN III lézí s nízkým rizikem progresu k rakovině děložního čípku.

Kromě těchto nepřímých důkazů z prekanceróz byly však získány i výsledky přežití pacientek po klasické chirurgické a radiologické léčbě. Pro nedostatečný počet takovýchto studií zatím není možno učinit spolehlivý závěr. Ale výsledky citovaných autorů svědčí pro možnost, že ER a PR jsou vhodné prognostické faktory pro řízení léčby karcinomů děložních čípků (Roger a kol. – 1986). K této možnosti se přiklání také Han a kol. – (1992). Avšak v jejich případě – procento pozitivních výsledků pro ER nekorelovalo s klinickými stavy, zatímco u PR bylo nepřímo úměrné ke klinickým stavům.

6.2. Posouzení vhodnosti obohacovat českou literaturu v dané problematice

V případě karcinomů čípku děložního je celosvětově výzkum zaměřen především na mechanismus virové karcinogeneze. Pokrok v této oblasti značně předčil výzkum virové karcinogeneze a došel až k zavedení prevence očkováním. O to méně je prozkoumána terapie již vytvořených karcinomů čípku z hlediska její závislosti na koncentraci ER (na rozdíl od jejich běžného využití u karcinomů prsu).

Přesto jsme v zahraničních pracích našli alespoň několik údajů o ER a PR v karcinomech čípku. Ty jsou v souladu s údaji o ER a PR v karcinomu prsu. Čeští autoři se spíše věnují otázkám virové karcinogeneze, kdežto naše tématika prognózy na základě výsledků ER a PR je v české literatuře opomíjena. Česká časopisová literatura je v případě ER a PR spíše zaměřena na problematiku karcinomu prsu s využitím receptorových hodnot.

7. ZÁVĚR

V české odborné literatuře se nám nepodařilo nalézt práce, které by zkoumaly význam ER a PR v nádorech čípku. Naopak v zahraniční literatuře se takovéto práce vyskytují.

Zjistili jsme v nich, že v dlaždicobuněčném epitelu čípku i v jeho nádorech se ER nachází. Čím horší je malignizace těchto nádorů, tím menší je obsah ER. Prognóza nádorů čípku negativních na ER je horší než u pozitivních.

8. SEZNAM ZKRATEK

ASM	atypické skvamózní metaplazie
Bax	inhibitor apoptózy
Bcl-2	klíčový regulátor apoptózy (B – cell lymphoma = Bcl-2)
CIN I-III	cervikální intraepiteliální neoplazie 1.-3. Stupně
CIS	Carcinom in situ
DCC	imunohistochemické hodnocení ER a PR (dextran coated charcoal = DCC)
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EIA	enzymoimunoanalýza – imunochemická metoda
E6	virový onkogen inhibující tumor supresorový gen Rb
E7	virový onkogen inhibující tumor supresorový gen p53
ER	estrogenový receptor
ESR 1	estrogenový receptor 1 – gen kódující receptor estrogenu (synonymum estrogenového receptoru)
FIGO	Mezinárodní federace pro gynekologii a porodnictví (International Federation of Gynecology and Obstetrics = FIGO)
HPV	lidské papilomaviry (Human Papillomavirus = HPV)
HR-HPV	vysoce rizikové typy HPV (high risk Human Papillomavirus)
LR-HPV	nízce rizikové typy HPV (low risk Human Papillomavirus)
MIC	mikroinvaze – šíření nádorových buněk skrze bazální membránu do okolních tkání s ložiskem ne větším než 0,1cm
mRNA	informační ribonukleová kyselina (messenger ribonucleic acid)
pRb	retinoblastom
p53	transkripční faktor
PR	progesteronový receptor
SCC	karcinom ze skvamózních buněk
TNM	klasifikace zhoubných novotvarů (Classification of Malignant Tumours = TNM)
URR	nekódující oblast – upstream regulátory region

9. SEZNAM LITERATURY

CIBULA D., PETRUŽELKA L. A KOL. : Onkogynekologie. Praha, Grada Publishing 2009 : 97 - 99, 315 -3 19, 394 – 406

DYLEVSKÝ I. : Somatologie. Epava Olomouc 2000, p. 364 – 365

FONSECA-MOUTINHO JA., CRUZ E., CARVALHO L., PRAZERES HJ., DE LACERDA MM., DA SILVA DP., MOTA F., DE OLIVEIRA CF.: Estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 are markers with prognostic significance in CIN III: Department of Gynecology, Sep-Oct, 14 (5): 911-20

HÄHNEL R., JOHN D., MARTIN M. D., MASTERS A. M., RATAJCZAK T., TWADDLE E.: Estrogen receptors and blood hormone levels in cervical carcinoma and other gynecological tumors: Gynecologic Oncology, University of Western Australia, Volume 8, Issue 2, Available online 13 April 2004, Pages 226 – 233

HAN S., YANG Z., HE B., PENG Z., CAO Z., HUA XI YI KE DA XUE XUE BAO: Study of the estrogen receptor and progesterone receptor in human cervical carcinoma. 1992,Mar,23(1):65-7

HANČ O., PÁDR Z.: Hormony. Praha, Academia 1989: 472-566

CHUNG SH, WIEDMEYER K, SHAI A, KORACH KS, LAMBERT PF.: Requirement for estrogen receptor alpha in a mouse model for human papillomavirus – associated cervical cancer: Mc Ardle Laboratory for Cancer Research, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin. Cancer Res. 2008 Dec, 1. 68 (23) : 9928- 34

ISMAIL S. M., THOMAS G. A., GHANDOUR F. A., DAVIES H.G, ATTANOOS R., WILLIAMS E. D. :Estrogen receptor protein and mRNA in adenocarcinoma of the uterine cervix: Department of Pathology, University of Wales College of Medicine, Heath Park, Cardiffm UK. Br J Cancer. 1992 December, 66 (6): 1150 – 1154

KLENER P., ABRAHAMOVÁ J., FAIT V., MALEŠ J., MATĚJOVSKÝ Z., PETRUŽELKA L., ŽALOUNDNÍK J.: Klinická onkologie. Galén, 2002, str. 104-105

KUDELA M. A KOL.: Základy gynekologie a porodnictví pro posluchače lékařské fakulty. Olomouc, Univerzita Palackého v Olomouci 2008: 13, 76

LINCOVÁ D. A KOL.: Základní a aplikovaná farmakologie. Galén, 2007, str. 425-426

MAČÁK J., MAČÁKOVÁ J.: Patologie. Grada Publishing, a.s. 2004, str. 129

MYKIŠKOVÁ I., DVOŘÁK V. MICHAL M.: Lidské papilomaviry jako příčina vzniku gynekologických onemocnění. Praktická gynekologie - elektronická verze publikace <www.praktickagynekologie.cz > 4, 2003

NEČAS O., SVOBODA A., HEJTMÁNEK M., JANISCH R., ČERVINKA M., LENHART K., KOLÁŘ Z : Obecná biologie pro lékařské fakulty. Nakladatelství H & H Vyšehradská, 2000, str 290

NONOGAKI H., FUJI , KONISHI I., NANBU Y., OZAKI S., ISHIKAWA Y., MORI T.: Estrogen receptor localization in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix, Cancer – Clinical pathology, Volume 66, Issue 12, pages 2620 – 2627, 15 December 1990

ROGER A. POTISH, LEO B. TWIGGS, LEON L. ADCOCK, KONALD A. PREM, JOHN E. SAVAGE, BENJAMIN S. LEUNG: Prognostic importace of progesterone and estrogen receptors in cancer of the uterine cervix.American Cancer Society.1986. 1709-1713.

ROSYPAL S., KAILEROVÁ J., PANTŮČEK R., ŠTĚPÁN J.: Úvod do molekulární biologie. Třetí inovované vydání. Brno 2000, str.821, 627-628

ROSYPAL S a kolektiv autorů: Nový přehled biologie. Scientia. Praha 2003, str. 458

SHEN K, YUENG W, NGAN H.: Estrogen and progesterone receptors in normal cervix and primary cervical carcinoma. Peking Union Medical College Hospital. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 1994, 284-8,317-8

ŠIMŮNKOVÁ M.: Očkování proti karcinomu děložního hrdla. Diagnóza v ošetrovatelství, 2007, č. 2, s 60 – 62

TOMANCOVÁ V.: Léčba karcinomu děložního hrdla. Lékařské listy č. 7/2010.s.27

YAJIMA A., YAMAUCHI R., WADA Y., FURUHASHI N., TOKI T., TASE T., OIKAWA N., SATO S., TAKABAYASHI T., OZAWA N.: Cytoplasmic Estrogen Receptors in Carcinoma of the Uterine Cervix. Japan. Gynecol Obstet Invest 1985, 20: 103-108

ZHAI Y., BOMMER G., FENG Y., WIESE AB., FEARON ER., CHO KR.: Loss of Estrogen Receptor 1 Enhances Cervical Cancer Invasion: Am J Pathol, Aug 177 (2), 884-95. August 2010