

OBSAH

SOUHRN.....	3
1. ÚVOD.....	4
2. TEORETICKÁ ČÁST	5
2.1 UČEBNICOVÁ LITERATURA.....	5
2.1.1 RAKOVINA DĚLOHY	5
2.1.2 STEROIDNÍ HORMONY.....	7
2.2 ČESKÁ ČASOPISOVÁ LITERATURA A PRÁCE ŠKOLÍCÍHO PRACOVÍŠTĚ 9	
2.2.1 CO DNES VÍME O STRUKTUŘE A FUNKCI ESTROGENOVÉHO RECEPTORU	9
2.2.2 ZÁKLADY HORMONÁLNÍ LÉČBY NÁDORŮ PRSU A DĚLOHY	10
2.2.3 LÉČBA POMOCÍ ANTIESTROGENŮ.....	10
2.2.4 ANTIESTROGENNÍ LÉČBA POMOCÍ INHIBITORŮ AROMATÁZY	15
2.2.5 LÉČBA POMOCÍ PROGESTERONU	16
2.2.6 PROTILÁTKY PROTI HER – 2/NEU	16
2.2.7 I, II, III, LINIE LÉČBY	17
2.2.8 VÝZNAM LABORATORNÍHO STANOVENÍ ER A PR PRO LÉČBU NÁDORU PRSU.....	17
3. ÚDAJE NALEZENÉ V ZAHRANIČNÍ LITERATUŘE.....	22
3.1.1 METODA VYHLEDÁVÁNÍ DAT	22
3.2 PROGNÓZA BEZ LÉČBY	22
3.2.1 VLIV KONCENTRACE RECEPTORŮ NA PROGNÓZU RAKOVINY ENDOMETRIA BEZ LÉČBY	22
3.2.2 PROGNÓZA NÁDORŮ DĚLOŽNÍHO KRČKU.....	23
3.3 ANTIESTROGENOVÁ LÉČBA NÁDORŮ DĚLOHY.....	23
3.3.1 PROBLÉMY ANTIESTROGENOVÉ TAMOXIFENOVÉ LÉČBY – VZNIK NÁDORŮ VLIVEM TAMOXIFENU	23

3.3.2	EXPRESSE ER A PR V PATOLOGICKÝCH ÚTVARECH, ZPŮSOBENÝCH TAMOXIFENOVOU LÉČBOU.....	24
3.3.3	POSOUZENÍ VÝZNAMU ER NA PROGNÓZU A TAMOXIFENOVOU LÉČBU DĚLOŽNÍCH LÉZÍ	24
3.3.4	POSOUZENÍ KOMBINOVANÉ TERAPIE ENDOMETRIÁLNÍHO KARCINOMU TAMOXIFENEM	25
3.3.5	ANTIESTROGENOVÁ TERAPIE POMOCÍ INHIBITORŮ AROMATÁZY ..	26
3.4	PROGESTINOVÁ TERAPIE.....	26
3.4.1	MOLEKULÁRNÍ MECHANISMY	26
3.5	PROTILÁTKY PROTI HER – 2/NEU	28
4.	DISKUSE.....	29
4.1	PROGNÓZA BEZ LÉČBY.....	29
4.2	ANTIESTROGENOVÁ LÉČBA NÁDORŮ DĚLOHY.....	29
4.2.1	PROBLÉMY ANTIESTROGENOVÉ TAMOXIFENOVÉ LÉČBY – VZNIK NÁDORŮ VLIVEM TAMOXIFENU	29
4.2.2	SAMOSTATNÁ TERAPIE TAMOXIFENEM A PODOBNÝMI LÁTKAMI CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.	
4.2.3	POSOUZENÍ KOMBINOVANÉ TERAPIE ENDOMETRIÁLNÍHO KARCINOMU TAMOXIFENEM	30
4.2.4	ANTIESTROGENOVÁ TERAPIE POMOCÍ INHIBITORŮ AROMATÁZY ..	31
4.3	PROGESTINOVÁ TERAPIE.....	31
4.3.1	FUNKČNÍ ROZDÍLY LIDSKÉHO PR A A B NA GENOVOU EXPRESI	31
4.4	PROTILÁTKY PROTI HER – 2/NEU.....	32
4.5	VLIV VĚKU NA PŘEŽITÍ.....	32
5.	ZÁVĚR	33
6.	SEZNAM ZKRATEK.....	34
7.	SEZNAM LITERATURY	35

SOUHRN

V této bakalářské práci se zabývali významem estrogenových receptorů (ER) a progesteronových receptorů (PR) na léčbu nádorů dělohy. Dostupné informace, které jsme čerpali z české i zahraniční literatury, jsme porovnávali s informacemi, získanými o nádorech prsu.

K léčbě těchto nádorů jsou používány antiestrogeny spíše výjimečně. Mezi čisté antiestrogeny patří ICI 182,780, který (na rozdíl od tamoxifenu) spolehlivě potlačuje tamoxifenem-stimulovanou rakovinu endometria. Je možné, že v budoucnu by mohl sloužit jako pomocná látka v časném stadiu rakoviny endometria. Dále do této skupiny zařazuje selektivní modulátory ER (dále jen SERM), jejímž hlavním představitelem je tamoxifen. Tamoxifen působí proti rakovině prsu, ale pouze v případě jsou-li ER a PR pozitivní. Rakovinu endometria tento lék může vyvolat. Podobný účinek má i toremifen patřící mezi analoga tamoxifenu.

Dále jsme se zabývali léčbou pomocí inhibitorů aromatázy. Jejich účinkem je specificky zablokovat enzymy, které v samotné nádorové tkáni napomáhají syntetizovat pohlavní hormony. Při námi použitým způsobu vyhledávání abstraktů se nám nepodařilo najít takové, které by pojednávaly o vlivu ER a PR na výsledky léčby karcinomu dělohy pomocí inhibitorů aromatázy.

U pacientek PR pozitivních se používá gestagenová léčba. Navázáním gestagenů na PR se snižuje syntéza ER a androgenních receptorů.

1. ÚVOD

Tato práce navazuje na informace o významu estrogenových receptorů (ER) a progesteronových receptorů (PR) pro hormonální léčbu nádorů prsu a shrnuje dostupné informace, vhodné pro posouzení analogické možnosti pro případ nádorů dělohy. Důvodem je, že v naší republice jsou zkušenosti s významem ER a PR pro nádory dělohy z hlediska receptorů mnohem menší než v případě nádorů prsu. Tato práce by mohla pomoci lékařům, kteří se touto problematikou zabývají.

2. TEORETICKÁ ČÁST

Tato kapitola shrnuje všeobecné poznatky z učebnicové literatury, z diplomových prací Prokopové a Horáckové a poznatky z prací publikovaných v české časopisové literatuře.

2.1 UČEBNICOVÁ LITERATURA

2.1.1 RAKOVINA DĚLOHY

Nádory dělohy jsou děleny na nádory těla a nádory čípku. V případě nádorů čípku se jedná nejčastěji o spinocelulární vzhled (tedy podobný nádorům pokožky) (Bednář a Vaněček-1964). Proto jsme se v tomto sdělení soustředili především na nádory těla dělohy, jejichž histologický vzhled je často žlázového (endometriálního) charakteru, čímž se podobá karcinomům prsu, se kterými porovnáваме námi nalezené údaje.

V děložním těle dochází poměrně často k malignímu bujení, které je reprezentováno karcinomem endometria (epiteliální nádory, podílí se asi 97%). Mnohem méně často sarkomem dělohy (mezenchymální nádory, 3%). Endometriální stromální sarkom tvoří asi 10% všech sarkomů tedy 0,3 % všech maligních nádorů děložního těla. Podle histologického nálezu rozlišujeme stromální sarkom nízkého stupně malignity a vysokého stupně malignity. Smíšený mezodermální sarkom (adenosarkom) a rabdomyosarkom se vyskytují vzácně. Leiomyosarkomy představují 0,5% všech zhoubných nádorů děložního těla. Rychlé zvětšování celé dělohy, solitárního uzlu, silné a nepravidelné krvácení jsou nejčastější příznaky (Citterbart-2001).

Incidence karcinomu endometria v České republice stoupá, mortalita je ze všech nádorů ženských reprodukčních orgánů nejnižší.

Nejčastějším histopatologickým typem je adenokarcinom endometrioidní. Na druhém místě je adenokarcinom s dlaždicovou složkou. Dalším typem je nádor z jasných buněk (clear cell karcinom) s agresivnějším biologickým chováním. Důležitý

faktor, který musí být vyhodnocen, je stupeň diferenciacie, tzv. histopatologický grading. Dobře diferencované nádory jsou prognosticky příznivější (Citterbart-2001).

Karcinom endometria můžeme rozdělit na dvě skupiny. V první skupině se nachází nádory spojené s hyperestrogenismem a jsou charakterizovány vysokou diferencovaností (nízký grading), výskytem v mladším věku žen a dobrou prognózou. Růst endometria a proliferace jeho buněk jsou závislé na estrogenech, které působí na buňky prostřednictvím svých receptorů, které jsou lokalizovány v cytosolu a v jádru buňky. V druhé skupině se nacházejí tumory s nízkou diferencovaností (vysoký grading), není prokázána závislost na estrogenech a postihují především starší ženy (Chovanec-2003).

Růst karcinomu endometria začíná na ohraničeném místě, nejčastěji v oblasti děložního fundu nebo děložních rohů. Odtud se šíří invazivně do myometria nebo roste ve formě polypu do dutiny děložní. Infiltrativně rostoucí karcinom může proniknout až k seróze a dále volně do malé pánve, anebo postupně přechází na vejcovody a vaječníky. V oblasti mezi tělem a krčkem dělohy pak může proces přejít na krček dělohy. Cílem vzdálených metastáz jsou plíce a játra (Chovanec – 2003).

Za nejprůkaznější a nejvýznamnější rizikový faktor jsou považována déle trvající exogenní nebo endogenní estrogenní stimulace endometria bez odpovídající hladiny gestagenů. Přidáním dostatečné dávky gestagenů se toto riziko zcela eliminuje. Dalším rizikovým faktorem je obezita, diabetes, věk. Karcinom endometria se nejčastěji vyskytuje u žen po menopauze. Nástup menopauzy ve věku 52 let je 2,4krát vyšším rizikem než u žen s menopauzou před 49 rokem. Tato skutečnost je dána tím, že ženy s pozdním nástupem menopauzy jsou dlouhodoběji vystaveny relativnímu hyperestrogenismu. V současné době užívaná hormonální antikoncepce má jednoznačně protektivní vliv na vznik karcinomu endometria, který se zvyšuje délkou užívání (Citterbart – 2001).

Nejčastějším příznakem karcinomu endometria je abnormální děložní krvácení různé intenzity. Bolest je většinou příznakem pozdním, signalizujícím pokročilé onemocnění. Diagnostika se opírá o získání materiálu z dutiny děložní kyretáží nebo hysteroskopií (Holub-1999).

Základem léčby karcinomu endometria je chirurgický výkon. Raná stadia nemoci je možné operovat. Pooperační radioterapie u žen s rizikovými faktory zlepšuje léčebné výsledky (Citterbart-2001).

Hormonální léčbu užíváme u pokročilých stadií, u dobře diferencovaných nádorů a u recidiv onemocnění. Podáváme dlouhodobě gestageny ve vysokých dávkách jako např. medroxyprogesteron. Další možností je podání megestrol acetátu. Na hormonální léčbu nejlépe odpovídají pacientky s dobře diferencovanými nádory. Pro možnost ovlivnění steroidních receptorů byl zkoušen i tamoxifen. U pacientek, které nebyly předléčeny žádnou jinou systémovou léčbou, dosahoval léčebné odpovědi ve 13%, v ostatních studiích byly odpovědi od 0% do 13%. Také teorie kombinované léčby tamoxifinem a progestinem, kdy tamoxifen měl zvýšit expresi ER a zlepšit tak odpověď k progestinům, nevyšla (Fínek-2002).

Chemoterapie je hlavní léčebnou metodou pro metastatické formy karcinomu endometria a při selhání hormonální léčby. Chemoterapie je účinnější především u nízké diferencovaných forem (Chovanec-2003).

2.1.2 STEROIDNÍ HORMONY

2.1.2.1 ESTROGENY

Estrogeny jsou steroidní hormony secernované především v ováriích, nepatrné procento je tvořeno v nadledvinkách a během gravidity je produkuje placenta. Hlavním estrogenním hormonem je estradiol.

Sekrece estrogenů je stimulována luteinizačním hormonem předního laloku hypofýzy. Hypofýza je řízena podněty z hypothalamu a hladinou estrogenů v organismu (Hanč a Pádr-1982).

Estrogeny působí na růst a vývoj primárních a sekundárních pohlavních znaků. Vyvolávají vaskularizaci v ováriích, růst epitelu vejcovodů, tvorbu hlenu a proliferaci dělohy. Přímo ovlivňují vývoj mléčné žlázy. Spolu s progesteronem řídí průběh menstruačního cyklu.

Terapeutické využití nacházejí hlavně v gynekologii, např. k úpravě poruch menstruačního cyklu, při léčbě neplodnosti, klimakterických potíží nebo prevenci potratů. Z estrogenů se používá diethylstilbestrol při generalizovaném karcinomu prsu, kde je mechanismus jeho účinku dosud nejasný (Hanč a Pádr-1982). Jde však o informaci starou více než 20 let.

2.1.2.2 ESTROGENOVÉ RECEPTORY

Estrogeny působí v tkáních přes ER. Jsou to látky bílkovinného charakteru, obsažené v cytoplazmě buněk některých orgánů. Pro svůj hormon mají vysokou afinitu (Rochefort a kol. – 1987).

Vazbou hormon-receptor dojde ke změně konformace bílkoviny a vzniku aktivovaného komplexu. Pevný komplex hormon-receptor prochází jadernou membránou, uvede v činnost genetický aparát, který zahájí tvorbu jiné regulační bílkoviny. Jde o pozitivní regulaci, na jejímž podkladě vzniká v buňce několik typů proteinů, mimo jiné i PR. Tím dochází ke změně vlastností buňky i celé tkáně, např. množení buněk nutné pro rozvoj říje, těhotenství nebo laktace (Rochefort a kol. – 1987).

Neobsazené ER jsou pravděpodobně velmi volně vázány na jádra buněk, které jsou hormonálně citlivé. Toto potvrzuje imunocytochemická metoda stanovení receptorů (Horáčková-1997 citovala z Greene-1988).

Počet ER patrně souvisí s hladinou estrogenů. Při poklesu estrogenů v krvi např. ukončením produkce po menopauze, se počet ER v cytoplazmě zvyšuje (Kobilková a kol.-1990).

2.1.2.3 PROGESTERON, PROGESTERONOVÉ RECEPTORY

Progesteron je steroidní pohlavní hormon ze skupiny gestagenů. Je secernován hlavně žlutým tělískem vaječníků a kůrou nadledvin. Ovlivňuje druhou polovinu ovulačního cyklu a průběh gravidity. Progesteron působí podobným receptorovým mechanismem jako estrogeny. Progesteronové receptory (PR) se vyskytují zejména v buňkách vejcovodů a dělohy, ale i v mléčné žláze a jejích nádorech (Horton a kol.-1982).

2.2 ČESKÁ ČASOPISOVÁ LITERATURA A PRÁCE ŠKOLÍCIHO PRACOVISTĚ

2.2.1 CO DNES VÍME O STRUKTUŘE A FUNKCI ESTROGENOVÉHO RECEPTORU

Následující informace se dotýkají spíše problematiky nádoru prsu. V současnosti je známo, že existují alespoň dvě hlavní formy ER. ER – alfa má gen lokalizovaný na chromozomu č. 6 a ER – beta je lokalizován na chromozomu č. 14. Byla dále popsána variabilita ER na úrovni mRNA (jde pravděpodobně o tkáňové specifické varianty) a objevily se i informace o existenci „ER– related proteins“. Existuje řada údajů o výskytu aberantních (truncated), vesměs nádorově specifických forem ER (Valík a kol. - 2001).

Z výše uvedeného můžeme odvodit, že ER nelze dnes považovat za jednu entitu. Varianty –alfa a –beta se liší jednak rozdílností v tkáňové expresi a afinitou k estrogenu (varianta –alfa má afinitu vyšší). In vitro bylo pozorováno, že obě varianty tvoří homo- i heterodimery a že varianta –beta snižuje citlivost formy –alfa k estrogenu. Lze ji tedy pravděpodobně považovat za fyziologický regulátor proliferativního potenciálu varianty –alfa. Míra variability v expresi jednotlivých forem není známa, ale zdá se, že relativní exprese varianty –alfa je vyšší v karcinomech s vyšším invazivním potenciálem. To může být i experimentálním předpokladem hypotézy, že rovnováha v expresi variant ER může být jednak významnou determinantou relativního rizika karcinogeneze prsu, a navíc, že při stanovení obsahu ve vlastním tumoru může být zastoupení jednotlivých forem důležitější než doposud prováděné sumační a v podstatě binární stanovení – ER přítomen/nepřítomen (Valík a kol. - 2001).

2.2.2 ZÁKLADY HORMONÁLNÍ LÉČBY NÁDORŮ PRSU A DĚLOHY

Je např. známo, že substituční terapie estrogeny zvyšuje radiologickou denzitu prsní tkáně u postmenopouzálních žen. Použití látek antiestrogenní povahy v léčbě tohoto onemocnění vychází z předpokladu, že dojde k inhibici estrogen-dependentní proliferální stimulace nádoru. Efekt antiestrogenů v klinické praxi, konkrétně tamoxifenu, byl prokázán v klinické praxi a tyto látky dnes patří ke standardnímu postupu v adjuvantní terapii. Klíčovou biologickou determinantou jejich efektu je přítomnost funkčního ER v tkáni nádoru – hovoříme pak o tzv. ER pozitivních tumorech (Valík a kol. – 2001).

V klinice nejčastěji používaná látka – tamoxifen – si zachovává estrogen-agonistické vlastnosti na cévní endotel, metabolismus lipidů nebo kostní tkáň. V kontrastu s informací o ER(+) nádorech z předchozího odstavce je z klinické praxe známo, že řada nádorů, klasifikovaných jako ER pozitivní, nereaguje pozitivně na terapii tamoxifenem a naopak, některé ER negativní nádory reagovat mohou (Valík a kol. - 2001).

2.2.3 LÉČBA POMOCÍ ANTIESTROGENŮ

Mechanismus účinku antiestrogenů:

ER má jako všechny steroidní receptory oblast se schopností vázat ligandy a oblast, která váže DNA. Oblast receptoru, která váže DNA, se napojí na promotorovou oblast cílového genu a dochází k transkripci. Transkripce estrogen- specifického genu je zprostředkována dvěma různými částmi estrogenního receptoru:

- oblast transkripci aktivující funkce – 1 (AF-1)
- oblast transkripci aktivující funkce – 2 (AF-2)

Léky, účinkující na receptor, lze nejjednodušeji dělit podle toho, na které místo receptoru se váží. Avšak praktičtější je pravděpodobně dělení podle toho, které místo ovlivňují. Mnohé léky se např. mohou vázat na ligandové místo receptoru. Ale jeden z nich může toto místo inaktivovat, jiný umožňovat jeho vazebnou funkci, ale ovlivňovat další transport signálu a jiný zase ovlivňovat interakci s DNA. Proto autor

používá dělení – ne podle vazby, ale podle ovlivnění. Uvádí, že k ovlivnění může dojít na třech místech účinku těchto léků:

1. Na ligandovém místě receptoru (estrogeny nebo „selektivní modulátory ER“ = SERM – z nichž nejznámější je tamoxifen)

2. Na receptoru (různé subtypy ER). Autorovu stručnou vysvětlivku „různé subtypy“ lze chápat jako ovlivnění funkce na jiném než ligandovém nebo efektorovém místě např. transportním nebo ovlivnění různých míst receptoru včetně ligandového a efektorového v takové kombinaci těchto míst, že vznikají rozdíly ve výsledné ovlivnitelnosti mezi jednotlivými subtypy ER.

3. Na výkonném (efektorovém) místě. Autor tím pravděpodobně myslí ER místo, účinkující na DNA – tedy AF-1 nebo AF-2 (rozdílné specifické reakce na jeden lék v různých tkáních).

Autor v dalším textu nerozděluje léky podle tohoto schématu, ale v tomto světle porovnává přirozený ligand 17-beta-estradiol se SERM. Většina z klinicky testovaných SERM má estrogen-antagonistický efekt v endometriu a tkáni prsu a estrogen-agonistický efekt v kostní tkáni a lipidovém metabolismu.

SERM se váží na stejné receptorové místo jako ligand 17-beta-estradiol, jeho vazebná afinita, mechanismus a strukturální alterace receptoru jsou však odlišné. Různá aktivace AF-1 a AF-2 může být podkladem pro tkáňově selektivní účinky. Rozdílná vazba estrogenů a SERM ovlivňuje i kinetiku ER a následně jeho interakci s DNA.

Rozdílné účinky endogenních estrogenů a SERM mohou být vysvětleny i různou afinitou k ER alfa a beta. ER alfa a beta odpovídají odlišně v AF 1 dokonce i na stimulaci přirozenými estrogeny. 17-beta-estradiol aktivuje transkripci na receptorech alfa, zatímco na receptorech beta ji inhibuje. Receptory alfa a beta hrají tedy odlišnou roli v genové regulaci a tím je vysvětlen i odlišný účinek antiestrogenů v různých tkáních. Antiestrogeny jsou silné aktivátory ER beta a to jejich AF-1. Rozdílná afinita způsobí rozdílnou aktivaci, transkripci a konečný biologický efekt.

Množství receptorů alfa a beta je v různých tkáních odlišné. Produkty receptorů alfa byly identifikovány v oblasti pituitární žlázy, uteru, ve varlatech, ledvinách a nadledvinách. Produkty transkripce receptoru beta byly nalezeny v ováriích, varlatech, prostatě, thymu a slezině. Oba receptory jsou exprimovány v osteoblastech, epiteliálních buňkách prsu a v mozku. Hypoteticky tedy může SERM selektivně aktivovat receptory alfa nebo beta v různých tkáních a tak může být dosaženo odlišného finálního účinku (Petruželka – 2001).

SERM může reagovat i s látkami, které jsou výsledkem genové odpovědi nebo s koaktivátory, s korepresory a tvorbou estrogen-receptor-asociovaných proteinů, a způsobovat i na receptorech nezávislý efekt. Kromě vazby na ER a znemožnění nitrobuněčné vazby přirozených estrogenů se mohou uplatnit i další mechanismy působení. Předpokládá se inhibice některých enzymů, např. proteinkinázy C, která má významnou úlohu v proliferačních a diferenciačních procesech. Dále mohou působit přímou stimulaci stromálních fibroblastů s následnou produkcí růstových faktorů s tlumivým účinkem jako TGF-beta (transformující růstový faktor). TGF-beta svým parakrinním účinkem tlumí proliferaci epiteliálních buněk a endotelií. Z toho vyplývá i určitý anti-angiogenetický efekt. Antiestrogeny mohou působit i útlum pozitivních růstových faktorů, např.: inzulínu podobného růstového faktoru IGF-1, popř.: snižují koncentraci vazebných proteinů pro tyto faktory. Rovněž se uvažuje o indukci apoptózy buněk (Petruželka – 2001).

2.2.3.1 ČISTÉ ANTIESTROGENY

Snižují intracelulární obsah ER prostřednictvím zkrácení poločasu jejich životnosti.

ICI 182, 780 (FASLODEX)

Chemickým složením je 7-alfa-alkylsulfínyl analogem estradiolu, postrádajícím agonistickou aktivitu. Tento přípravek patří mezi čisté antiestrogeny, absence agonistické aktivity zakládá předpoklad lepšího účinku na potlačení růstu nádorových buněk. Předpokládá se i inhibice angiogeneze, která by umožnila jeho užití i u ER negativních nádorů prsu. V preklinických studiích vykazuje dvojnásobný efekt ve srovnání s tamoxifenem. Předmětem klinických studií je jeho použití u tamoxifen rezistentních nádorů (Petruželka - 2001).

Jako další člen této skupiny uvádí tento autor ICI 164, 384..

2.2.3.2 SELEKTIVNÍ MODULÁTORY ER (SERM)

Tamoxifen

Vazbou na cytoplazmatické receptory dochází ke změně prostorové konformace komplexu antiestrogen-ER. Ten již není účinný a po přechodu do jádra buňky nestimuluje expresi proliferačních faktorů. Tím je inhibována zvýšená proliferace, která má být stimulována přirozenými estrogeny (Adam a kol. – 2003). Tento obecný účinek může být jiný u dělohy než u prsu – viz níže.

Mechanismus dalších účinků:

1. Tamoxifen mimo výše uvedený účinek také blokuje desulfatizaci estronu, což je depotní forma estrogenů, a vede tak ke snížení nabídky estradiolu.

2. Tamoxifen stimuluje syntézu proteinu vázajícího sexuální hormonu (sexuální hormon binding globulin), což dále snižuje koncentraci volných estrogenů (Adam a kol. – 2003).

3. Dále bylo zjištěno, že tamoxifen stimuluje tvorbu transforming growth factoru beta (TGF – beta), který brzdí maligní proliferaci a také zmenšuje tvorbu peptidů, stimujících maligní proliferaci (tumor growth factor-alfa insulin-like growth factor). Dále snižuje tvorbu epidermal growth factoru (EGF).

4. Tamoxifen dále zvyšuje hladinu interleukinu-2, který stimuluje aktivitu NK-buněk (natural killer) a mikrofágů.

Díky této pestrosti účinku má tamoxifen potenciál dosáhnout v 5-10 % léčebné odpovědi i u nádorů s nepřítomnými receptory. I když se jedná o antiestrogen, chová se rovněž jako agonista estrogenů v jiných tkáních než je tkáň nádorová. Působí také na lipidový metabolismus, snižuje riziko kardiovaskulárních nemocí, zmenšuje odvápnění kostí a snižuje intenzitu menopauzálních příznaků (Adam a kol. – 2003).

Preventivní protektivní léčba je používána při zvýšeném riziku karcinomu prsu. Tato indikace tamoxifenu byla testována v četných studiích, jejich analýza z roku 2003 (Cuzick) uvádí, že tamoxifen snížil riziko vzniku všech typů karcinomu prsu o 38%. Míra snížení rizika vzniku receptorově pozitivního karcinomu prsu dosahovala 48%, zatímco riziko vzniku receptorově negativního karcinomu nebylo ovlivněno. Tamoxifen zvýšil relativní riziko endometriálního karcinomu (Adam a kol. – 2003).

Tamoxifen má proliferační účinek na endometrium, který při dlouhodobém používání 2-4 násobně zvyšuje riziko karcinomu endometria. V současnosti je

tamoxifen jedním z nejčastějších léků, užívaných v chemoprevenci zhoubných nádorů (např. karcinomu prsu) (Cibula a kol. - 2002).

Raloxifen (EVISTA)

Během podávání raloxifenu nedochází ke stimulaci růstu endometria. Raloxifen je v AF-1 oblastech parciálním agonistou receptorů alfa a silným aktivátorem transkripce receptoru beta.

LY353381 Hydrochlorid

Má výborný antagonistický efekt ve tkáních prsu a endometria při zachování agonistického efektu v kostech a lipidovém metabolismu. Hlavními mechanismy, uplatňujícími se na konečném efektu, jsou kompetice o receptor a stimulace transkripce TGF-beta 3.

2.2.3.3 ANALOGA TAMOXIFENU

Toremifen (FARESTON)

Ve vysokých dávkách má cytolytický efekt, nezávislý na antiestrogenní aktivitě, což bylo prokázáno u potkanů s ER negativním sarkomem dělohy. U laboratorních zvířat blokuje uterotropní efekt estradiolu a nezpůsobuje vznik endometriálního karcinomu (Petruželka - 2001).

Droloxifen

Má vysokou afinitu k ER. V některých tkáních, jako je prs a děloha, ovlivňuje na podkladě kompetice a antagonismu normální stimulační vliv estrogenů.

Droloxifen indukuje transformaci TGF-beta. Tento růstový faktor inhibuje růst ER pozitivních buněk a ER negativních buněk (Petruželka - 2001).

Jako další člen této skupiny uvádí tento autor indoxifen

2.2.4 ANTIESTROGENNÍ LÉČBA POMOCÍ INHIBITORŮ AROMATÁZY

Nověji se daří specificky zablokovat také enzymy, které i v samotné nádorové tkáni napomáhají pohlavní hormony syntetizovat. Jde především o specifické inhibitory aromatázy a jejich významné antiestrogenní působení (Vyzula – 2002).

Zdrojem estrogenů u premenopauzálních žen jsou především vaječníky, ale po menopauze je hlavním zdrojem aromatizace nadledvinkových androgenů pomocí enzymu aromatázy. Tento enzym umožňuje přeměnu androgenů – androstenedionu a testosteronu na estrogeny – estron, estradiol. Enzym aromatáza patří do skupiny enzymů cytochromu P-450. Aromatáza se rovněž nachází v periferních tkáních, jako jsou svaly, tuková tkáň, játra a nádorová tkáň (Vyzula – 2002).

Rozdělení inhibitorů aromatázy ukazuje následující tabulka (Vyzula – 2002).

g enerace	Nesteroidn í	ste roidní
P rvní	Aminoglut ethimid	
d ruhá	Fadrozol	Fo rmestan
T řetí	Anastrozol Letrozol Vorozol	Ex mestan

2.2.5 LÉČBA POMOCÍ PROGESTERONU

2.2.5.1 GESTAGENY (PROGESTERONY)

Navázání gestagenů na PR snižuje syntézu ER a androgenních receptorů v periferních tkáních. Výsledkem je snížení koncentrace estrogenu v nádorové tkáni. Progesterony se používají v léčbě endometriálního karcinomu a karcinomu prsu. Celková odpověď na léčbu progesterony u karcinomu prsu se udává do 25% v první linii a kolem 15% v druhé linii. Procento úspěchu léčby se zvyšuje u těch nádorů prsu, které mají přítomné PR. V praxi jsou používány dvě látky: megestrol acetát a medroxyprogesteron acetát. Další chorobou, u níž jsou gestageny účinné, je karcinom endometria. Počet léčebných odpovědí se u těchto nádorů s přítomnými hormonálními receptory pohybuje kolem 20-60% (Adam a kol. - 2003).

Megestrol acetát

Megestrol acetát je gestagen, který působí jednak útlum sekrece hypofyzárních hormonů s následným útlumem ovariálních estrogenu. Dle experimentů in vitro má přímý cytotoxický účinek na maligní buňky karcinomu prsu (Adam a kol. – 2003).

Medroxyprogesteron acetát

Používá se jak u karcinomu prsu tak u karcinomu dělohy.

2.2.6 PROTILÁTKY PROTI HER – 2/NEU

Z onkogenu HER-2/neu vzniká transmembránový protein p185^{HER-2}. Jde o receptor, jehož intracelulární část prokazuje tyrozinkinázovou aktivitu. Zvýšená exprese HER-2/neu proteinu byla zjištěná u karcinomů prsu až ve 34 procentech. Více je přítomen u špatně diferencovaných, ER negativních nádorů. Amplifikace HER-2/neu proto-onkogenu v nádorové tkáni (patrně do abnormální chromozomové lokalizace) má špatnou prognózu a kratší přežití.

Specifická léčba, namířená na buňky nesoucí tento receptor, může být užitečná v léčbě onemocnění. Byla vytvořena humanizovaná protilátka nazývaná transtuzumab, která blokuje receptor na zevní doméně.

Naplánovány jsou další studie v rámci anti HER-2/neu léčby, zvláště zahrnující genovou terapii a vakcinaci proti proteinu HER-2/neu. Plánuje se rovněž další využití protilátek proti proteinu HER-2/neu pro radionuklidové zobrazovací metody ke stanovení mikrometastáz a jejich využití k cílené chemoterapii a radioterapii (Vyzula – 2002).

Receptory a signály jimi zprostředkované lze účinně blokovat nejen na zevní doméne vazbou protilátky, ale také i na cytoplazmatické části receptorové molekuly nízkomolekulárními inhibitory, které mají v porovnání s protilátkami dokonce lepší průnik do tkání i buněk (Žaloudík a Vyzula - 2002).

2.2.7 I, II, III, LINIE LÉČBY

Do první linie se před tamoxifenem dostávají inhibitory aromatázy. Tamoxifen má význam ve II. linii společně s látkami typu SERM, do III. linie se dostávají progestiny. Dnes se jeví tato sekvence jako optimální, jistě ale přijdou další látky, které se budou zkoušet a jejich výsledkem budou nové varianty léčby (Vyzula – 2002).

Několikaleté používání tamoxifenu se v rámci hormonoterapie stalo naprostou samozřejmostí u pacientek, kde byly prokázány steroidní receptory (SR) v primárním nádoru. Úspěch inhibitorů aromatázy v léčbě metastatického onemocnění, vedl k navržení studie, používající inhibitory aromatázy v adjuvantním podání u pacientek, vhodných pro hormonoterapii. Např: Anastrozol inhibitor aromatázy je lépe snášen než tamoxifen. Objevuje se tedy reálná alternativa k tamoxifenu v adjuvantní léčbě karcinomu prsu u postmenopauzálních pacientek s pozitivitou steroidních receptorů (Vyzula - 2002).

2.2.8 VÝZNAM LABORATORNÍHO STANOVENÍ ER A PR PRO LÉČBU NÁDORU PRSU

2.2.8.1 ÚDAJE Z DIPLOMOVÝCH PRACÍ

V diplomových pracích Prokopové a Horáčkové se o rakovině dělohy píše velmi okrajově a proto se vypsání údajů týká spíše rakoviny prsu.

V publikované práci z roku 1997 Žaloudík a kol. zdůrazňuje, že: S ohledem na klíčovou roli estrogenní stimulace hormonálně dependentních nádorů, lze pokládat stav

používání antihormonální terapie za neuspokojivý, zejména u mladých žen (Žaloudík a kol.-1997).

U nás je antihormonální terapie využívána u méně než poloviny mladých žen do 45 let s pozitivními receptory. U postmenopauzálních žen pak podstatně více. Tato celková tendence k opomíjení antihormonální léčby v mladších věkových skupinách je zarážející, protože blokáda ER je z hlediska jejich účinku na nádor stejně naléhavá bez ohledu na věk (Žaloudík a kol.-1997).

Dále tito autoři uvádí, že: Hormonální terapie přináší výsledky rovnocenné chemoterapii, a to bez jejích rizik. Je však třeba spolehlivěji rozeznat, které nádory prsu jsou skutečně hormonálně závislé. Dosud existuje značná heterogenita a interpretační nejistota ve výsledcích stanovení hormonálních receptorů, a to jak z důvodů biologických, tak i metodických... Léčebné výsledky může ovlivnit i načasování operace v rámci jednotlivých fází menstruačního cyklu, nicméně mechanismus tohoto vlivu zůstává dosud nejasný (Žaloudík a kol.-1997).

Vyzula-1998 o hormonální terapii uvádí: Nedílnou součástí terapie nádorů prsu, a možná mnohem důležitější, než se dříve považovalo, je hormonální terapie, která se dlouhodobě považovala za dominantní indikaci postmenopauzálních žen a celkově se uznávalo, že asi 1/3 žen bude mít prospěch z této léčby. Ukazuje se však, že z hormonální terapie má prospěch mnohem větší procento žen s karcinomem prsu jak premenopauzálních, tak postmenopauzálních, dokonce i pacientky s negativním průkazem ER. Dále uvádí, že po selhání tamoxifenu je vhodnou volbou Arimidex (účinnou látkou je anastrozol, selektivní inhibitor aromatázy) (Vyzula-1998).

Žaloudík-1999 zdůrazňuje, že díky mnohým regulačním schopnostem různých markerů nádoru, je třeba získávat více informací o každém jednotlivém nádoru se zahrnutím řady markerů, včetně exprese řady onkogenů, abychom byli schopni racionálně cílit léčbu i stratifikovat nemocné. Uvádí také zajímavý poznatek, že vlivem různých regulačních mechanismů na molekulární úrovni dochází ke skutečnosti, že se účinky tamoxifenu diametrálně liší u fenotypu ER(+)PR(+) a ER(-)PR(+). U ER(+)PR(+) fenotypu se tamoxifen chová jako typický antagonist estrogenní stimulace, kdežto v případě ER(-)PR(+) není neúčinný či indiferentní, jak by se očekávalo, nýbrž stává se nežádoucím agonistou, stimulujícím nádorovou proliferaci (Prokopová 2001 nepřesně cituje Žaloudíka 1999).

Strnad a kol.-1998 se zabýval významem hormonálních receptorů u benigních nemocí prsu. Ve své práci doslova uvedl: Koncentrace hormonálních receptorů ve tkáni

prsu korelovala s proliferační aktivitou nezhoubné léze. Prevalence ER nebo trend ER k prevalenci nad PR je závažným markerem hrozící kancerogeneze. Na základě prevalence hormonálních receptorů je možno zvolit vhodnou hormonální léčbu k potlačení proliferačního potenciálu prsní léze. Vysoký obsah ER v benigních formacích prsu je možno považovat za projev zvýšené senzitivity této cílové tkáně vůči cirkulujícím estrogenům (Strnad a kol.-1998).

2.2.8.1.1 ER a PR antiestrogenní léčba

70-80% pacientek s ER(+)PR(+) biopsiemi z nádoru prsu odpovídá na hormonální terapii v porovnání s 10% pacientek s ER(-)PR(-) nádory (Delage a kol. 1997 citoval z Mc Gruire a kol.-1991).

Pacientkám byl podán antiestrogen buď toremifen nebo tamoxifen, pokud byly postmenopauzální nebo perimenopauzální s ER(+)PR(+) nebo ER(+)PR(-) nebo ER(-)PR(+) primárním nádorem prsu, nebo s metastázami, nebo s neznámým hormonálním stavem (Hayes a kol.-1995).

Aktivita toremifenu byla podobná aktivitě tamoxifenu. Pacientky s nejvyššími hodnotami ER jsou skupinou, která má ze zkušenosti největší užitek z adjuvantní terapie tamoxifenem (Thorpe a kol.-1993).

Přítomnost ER a PR, resp. ER(+) a PR(+) typ nádoru, poskytuje nejlepší odpověď na hormonální terapii a je používána k výběru pacientek pro tuto terapii (Martin a kol.-1984).

Přítomnost ER a PR je spojena s odpovědí na endokrinní terapii přibližně u 70-80% pacientek (Nikolic-Vukosavljevic a kol.-1992 citoval z Mc Gruire a kol.-1975).

Postmenopauzálním pacientkám byl podáván toremifen (antiestrogen), pokud nádor jejich prsu byl ER pozitivní (s koncentrací ER > 10 fmol/mg bílkovin) (Ellmén a kol. 2000).

Pacientky s nádory s negativními uzlinami se stupněm III byly léčeny chemoterapií, pokud byly PR(-) a endokrinní terapií, pokud byly PR(+) (kastrací u premenopauzálních a tamoxifenem u postmenopauzálních). Pacientky s operovatelnými nádory s pozitivními uzlinami byly léčeny adjuvantní chemoterapií, pokud byly PR(-), kombinací chemoterapie a endokrinní terapie, pokud byly PR(+).

90% pacientek bez steroidních receptorů v jejich primárních nádorech prsu neodpovídá na endokrinní terapii a míra odpovědi vzrůstá s hladinou ER (Bernoux a kol.-1998 citoval z Foekens a kol.-1995).

2.2.8.1.2 ER a PR a gestagenová léčba

Rakovina prsu je částečně hormonálně závislá, a proto odpovídá na antiestrogenní působení pomocí progesteronu, syntetických progestinů a nebo syntetických antiestrogenních látek jako je tamoxifen (Saygili a kol.-1998).

Sellman-1998 prosazuje léčbu progesteronem přednostně před tamoxifenem.

2.2.8.1.3 Vliv věku na přežití

Pozorované desetileté přežití postupně klesalo od 71% pro věk ≤ 39 let k 57% pro věk ≥ 80 let...Horší prognóza starších pacientek byla spíše ve vztahu k riziku smrti z jiných příčin než vlivem rozdílného maligního potenciálu nádoru (Barchielli a kol.-2000).

Skupina premenopauzálních žen se středním obsahem ER (10-99 fmol/mg bílkovin) vykázala signifikantně lepší přežití v porovnání s postmenopauzálními pacientkami s obdobnými ER. Tento rozdíl ale nebyl pozorován mezi premenopauzálními a postmenopauzálními pacientkami s ER(-) nebo vysokými hodnotami (> 100 fmol/mg bílkovin) (Raabe a kol.-1998).

Z pacientek mladších padesáti let přežilo po dobu pěti let o 10% více oproti pacientkám starších padesáti let (Seshadri a kol.-1997).

Nízký věk (≤ 40 let) a velmi vysoké hodnoty ER (> 300 fmol/mg) u malé skupiny pacientek s nádorem s negativními uzlinami byly spojeny s horší prognózou (Sauerbrei a kol.-1997).

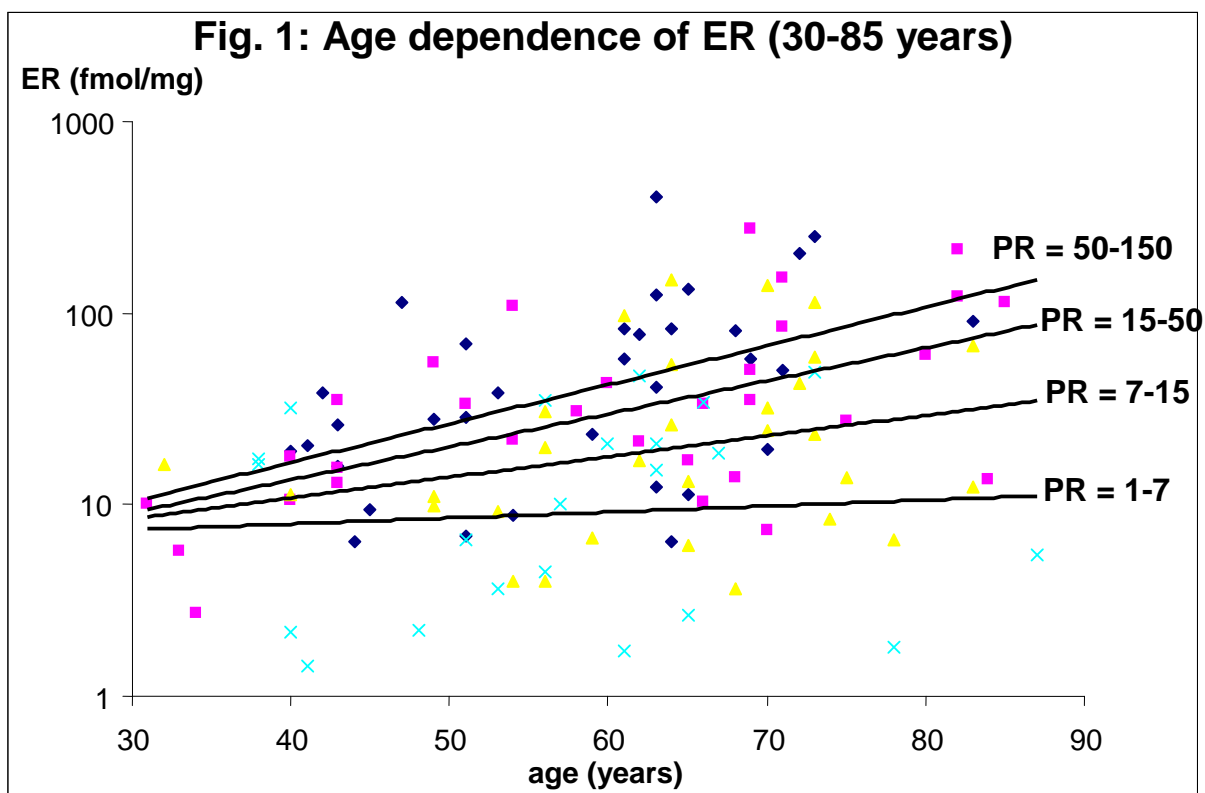
U žen není prognóza jednoznačně určena věkem, ale velmi nízký věk (méně než 35 let) je pravděpodobně spjat s nepříznivější prognózou (Owen a kol.-1979).

2.2.8.2 STAV ŘEŠENÍ NA ŠKOLÍCÍM PRACOVIŠTI

Dr. Hochmann prováděl vyšetření ER a PR v nádorech prsu u pacientek v letech 1990-95 v Pardubicích, což bylo dokumentováno některými výzkumnými zprávami a diplomovanými pracemi.

Na FF potom Horáčková ve svém přehledu literatury zjistila, např. že autoři převážně ignorují věkové rozdíly ER z hlediska rozhraní po pozitivitu a negativitu.

Tyto informace použil Dr. Hochmann ve dvou publikacích v roce 1999 (Vliv věku na množství ER v karcinomech prsu, Diagnostické využití poměru PR ku ER v karcinomech mléčné žlázy). V letošním roce jsou tyto myšlenky dále rozpracovávány v bakalářských pracích, sumarizujících dostupnou literaturu k těmto otázkám. Řešení bylo rozšířeno i na problematiku dělohy, aby bylo možno snáze zodpovědět některé otázky rakoviny prsu z pohledu analogických poznatků o děložních nádorech. Úkolem této bakalářské práce bylo shromáždit poznatky o vlivu ER a PR na výsledky léčby (u karcinomu prsu, ale především dělohy) a na to bude navazovat analýza výsledků léčby nádorů prsu v závislosti na ER a PR a např. možnostech věkové korekce ER.



3. ÚDAJE NALEZENÉ V ZAHRANIČNÍ LITERATUŘE

3.1.1 METODA VYHLEDÁVÁNÍ DAT

Pro zpracování rešeršní části bakalářské práce jsme využili databázi Medline, ScienceDirekt, Current Contents, Google.

Klíčová slova jsme uzpůsobovali konkrétním kapitolám, základní byla: endometrium or uterus cancer and estrogen receptor and progesterone or progestin receptor.

V dalších kapitolách jsme pak přidávali nová klíčová slova pro zúžení a zpřesnění výběru abstraktů terapie, tamoxifen or arzoxifen, animal – rat, steroid hormone receptors, antagonist, HER-2/neu gen, Saygili, Betty, Nola, Kaupilla,...(a jiní autoři).

Získali jsme tak různý počet abstraktů, které jsme překládali, třídili a vybírali ty, které se týkaly našeho tématu. Z těch jsme poté vypisovali údaje důležité pro naši práci.

Údaje jednotlivých autorů jsme se snažili v bakalářské práci uvést v přesném znění i za cenu toho, že tak naše práce působí místy dojmem stylistické neobratnosti.

3.2 PROGNÓZA BEZ LÉČBY

3.2.1 VLIV KONCENTRACE RECEPTORŮ NA PROGNÓZU RAKOVINY ENDOMETRIA BEZ LÉČBY

ER byly imunocytochemicky zkoumány v karcinomu endometria. Ve více než šedesáti případech zmrazených tkání bylo zkoumáno ER a PR navíc biochemickými způsoby. 55 (71%) endometriálních karcinomů byly ER imunocytochemicky (ERICA)-pozitivní a 55 (71%) PRICA-pozitivní. Ačkoliv jak ERICA tak PRICA korelovaly jednoznačně s biochemickými ER a PR, jen ERICA byla předpovědní známkou přežití.

Ženy s ERICA-negativní zemřely čtyři krát pravděpodobněji na jejich nemoc než když byly ERICA-pozitivní (Pertschuk a kol. - 1996).

Po expresi jaderných receptorů a kofaktorů v lidském endometriu a myometriu zde byly zjištěny individuální rozdíly v úrovni jejich exprese. Při hormonální terapii by tyto rozdíly mohly mít za následek různé odpovědi, závislé na pacientce, stejně tak dobře jako na použitém ligandu (Vienonen a kol. – 2004).

3.2.2 PROGNOZA NÁDORŮ DĚLOŽNÍHO KRČKU

ER stav nekoreloval s pětiletou kauzálně specifickou lokální kontrolou, dále nekoreloval s lokální kontrolou a s „bezchorobovou“ dobou přežití. Barvení PR bylo pozitivní u 12 pacientek (19%).

Poměr „bezchorobového“ přežití PR – pozitivních pacientek byl významně vyšší než u PR – negativních pacientek. I když PR stav nedosáhl statického významu ve vztahu k pětiletému kauzálně specifickému k lokální kontrole přežití, lepší přežití bylo způsobeno menší lokální rekurencí (= návratem choroby) spíše než menším vzdáleným metastázováním (Suzuki a kol. – 2000).

Prognostický význam ER a PR byl studován na 246 ženách s primárním karcinomem děložního krčku. Celkové přežití u pacientek s karcinomem krčku nebyl ovlivněn receptorovým stavem nebo receptorovou koncentrací v karcinomu (Martin a kol. – 1986).

3.3 ANTIESTROGENOVÁ LÉČBA NÁDORŮ DĚLOHY

3.3.1 PROBLÉMY ANTIESTROGENOVÉ TAMOXIFENOVÉ LÉČBY – VZNIK NÁDORŮ VLIVEM TAMOXIFENU

Etiologie endometriálních neoplázií, jejichž vznik byl spojen s tamoxifenem, nebyla stanovena. Jedna hypotéza je, že některé metabolity tamoxifenu mohou působit primárně jako estrogení agonisté, kteří mohou vést k rozvoji endometriální neoplazie. Metabolit E, například, který je tvořen odstraněním bočního aminometanového řetězce

z tamoxifenu, je slabá estrogenní sloučenina, která se váže jen s nízkou afinitou. Rizikem zůstává rozvoj časněho-stupně, nízkého-stupně, minimálně invazivních lézí, které by měly příznivou prognózu (Barakat - 1996).

3.3.2 EXPRESE ER A PR V PATOLOGICKÝCH ÚTVARECH, ZPŮSOBENÝCH TAMOXIFENOVOU LÉČBOU

Byla zde určována receptorová koncentrace v patologických útvarech, vystavených tamoxifenové léčbě. Byly použity endometriální vzorky s benigní hyperplazií, benigními polypy a karcinomem získaným u postmenopauzálních pacientek s rakovinou prsu léčenou tamoxifenem (studovaná skupina). Jako kontrola byly použity věkově spárované zdravé postmenopauzální ženy, léčené pomocí náhrady estrogenu (kontrolní skupina 1) a neléčené estrogenu terapií (kontrolní skupina 2).

Celková žlázo a stromální ER exprese z benigní děložní hyperplazie a z benigního děložního polypu byla významně vyšší v kontrolní skupině 1 a 2 než ty, které byly získány ze studované skupiny. Celková žlázo a stromální exprese PR byla téměř stejná ve třech těchto skupinách. Nebyla zde žádná korelace mezi dobou léčby tamoxifenem a přítomností ER a PR u různých patologických útvarů endometria u pacientek léčených tamoxifenem.

Významně nižší ER exprese v nejbenignějších patologických útvarech endometria, získaných od postmenopauzálních pacientek léčených tamoxifenem, může dále podporovat slabý, estrogenu podobný účinek tamoxifenu na endometrium v menopauze. (Cohen a kol. – 1997).

3.3.3 POSOUZENÍ VÝZNAMU ER NA PROGNÓZU A TAMOXIFENOVOU LÉČBU DĚLOŽNÍCH LÉZÍ

Satyaswaroop a kol. - 1984 transplantovali linie endometriálních karcinomů, pozitivních na ER a PR do „holých“ myši a zhodnotili efekt tamoxifenu a 17 beta-estradiolu na růst nádorů. Rychlost růstu estrogen pozitivní buněčné linie byla významně zrychlena ve zvířatech s tamoxifenem. Rychlost růstu nádoru pozitivního na steroidní receptory byla významně zrychlena za přítomnosti tamoxifenu v porovnání s nádory srovnávacích kontrol. Zvýšená rychlost růstu nádoru byla však signifikantně nižší než ta, která byla pozorována po přijetí transplantátu u zvířat, která dostávala 17

beta estradiol. PR koncentrace v tomto nádoru byla zvýšena v reakci na tamoxifenovou léčbu.

Tyto studie ukazují, že souvislé krátkodobé podávání tamoxifenu „holým“ myším (kmen myši, vyznačující se snadným přijetím transplantátu mají sníženou transplantační imunitu, neboť nemají brzlík) měly za následek podobný efekt na karcinom endometria jako estrogenu. Autoři uvádějí: Jestliže vyjdeme ze zjištění, že tamoxifen indukuje funkční PR, předpokládáme, že karcinom endometria, pozitivní na steroidní receptor, může vykazovat větší rychlost reakce na kombinované dlouhodobé podávání tamoxifenu a progestinu (Satyaswaroop a kol. – 1984).

Tamoxifen měl ukázat, že podporuje růst lidských endometriálních tumorů, implantovaných do bezbrzlíkových myši, což by bylo sdružené s dvojnásobným až trojnásobným zvětšením endometriálního nádoru. Toremifen a tamoxifen mají stejný efekt v modelech, použitých v této práci rakoviny endometria. Proto tedy je možné, že toremifen, podobně jako tamoxifen, může být sdružen se zvětšeným výskytem rakoviny endometria. Naopak, ICI 182,780 potlačoval tamoxifenem-stimulovanou rakovinu endometria, jak v přítomnosti tak v nepřítomnosti estrogenu. Můžeme se domnívat, že tento lék by mohl být bezpečný ve vztahu k endometriu, dokonce i když je používán následně po tamoxifenu a že by nemusel mít za následek zvýšený výskyt rakoviny endometria. Je možné, že tento ICI 182,780 může být užitečný jako pomocná látka v časném stadiu rakoviny endometria (O'Regan a kol. 1998).

V tomto abstraktu jsme sice nenašli, zda ER(+) nádory jsou ovlivňovány tamoxifenem jinak než ER(-) nádory, ale uvedli jsme ho jako vhodný model pro takovéto výzkumy a jako další příklad, že tamoxifen (ale i toremifen – na rozdíl od ICI 182, 780) neléčí nádory dělohy.

3.3.4 POSOUZENÍ KOMBINOVANÉ TERAPIE ENDOMETRIÁLNÍHO KARCINOMU TAMOXIFENEM

Nola a kol. (1999) uvádějí, že tamoxifenová terapie může indukovat syntézu PR dokonce i v nádorech s nízkou výchozí hladinou PR, dělající takové nádory potenciálně citlivé k další hormonální terapii progesteronem. Tamoxifen může v endometriálním karcinomu zvyšovat hladinu PR a snižovat hladinu ER. Tento efekt je více vyjádřen u nádorů s příznivými klinicko-patologickými parametry (Nola a kol. – 1999).

3.3.5 ANTIESTROGENOVÁ TERAPIE POMOCÍ INHIBITORŮ AROMATÁZY

Při námi použitým způsobu vyhledávání abstraktů se nám nepodařilo najít takové, které by pojednávaly o vlivu ER a PR na výsledky léčby karcinomu dělohy pomocí inhibitorů aromatázy.

3.4 PROGESTINOVÁ TERAPIE

Hodnota ER a PR vyšetření v predikci senzitivity nádoru endometria na progestinovou terapii je klinicky zajímavá. Nahromaděná data pro mnohé klinické pokusy ukazují, že při detekci odpovídajících nerespondérek (těch které nereagovaly na progestinovou terapii) dávaly výsledky ER a PR podobné informace s přesností okolo 90% (podobnost % jak pro ER tak pro PR). Při identifikaci odpovídajících respondérek (= těch, které reagovaly na progestinovou terapii) progestinové terapie se pozitivní výsledky PR jevily tak, že dávají preciznější informaci než pozitivní ER. Přesnost pro PR byla okolo 75 %. Použití kombinace ER a PR stanovení jako prognostického indikátoru nebo předpovědního faktoru citlivosti na progestinovou terapii nezvyšuje statisticky významně informace, které byly získány vyšetřením PR samotného. Z tohoto důvodu, cokoliv bylo použito, ať ligandové biochemické vazebné techniky nebo imunohistochemické barvení stanovení PR stanovené měřením se zdá být doporučitelné pro klinické cíle (Kauppila – 1993).

3.4.1 MOLEKULÁRNÍ MECHANISMY

3.4.1.1 FUNKČNÍ ROZDÍLY LIDSKÉHO PR A A B NA GENOVOU EXPRESI

Byly vykultivovány dvě nové buněčné linie rakoviny endometria. Jedna vyjadřující hPRA a jedna vyjadřující hPRB. Jiné buňky (Ishikawova buněčná linie hPR – negativní) byly stabilně transferovány buď pomocí hPRA nebo hPRB c DNA (z jedné z předchozích dvou linií). Antiproliferativní účinky progesteronu na buňky lidské

rakoviny endometria mohly být pozorovány pouze v buněčné linii, vyjadřující transferovaný PRB (Smid-Koopman a kol. 2003).

Progesteron chrání endometrium proti hyperplastickému vlivu estradiolu pomocí PR. Citovaní autoři předpokládají, že poměry hPRA : hPRB mohou být u rakoviny endometria abnormální, což vede k nedostatku progesteronové ochrany proti růstově stimulačnímu efektu. Autoři spekulují o tom, že regulační snížení hPRB může předpovídat, že endometriální nádory jsou špatně diferencované a že endometriální nádory nereagující na progestinovou terapii (Kumar a kol. 1998).

Pokles PRB vedl k vývoji špatně diferencovaných tumorů endometria, letální formy rakoviny. Progesteron indukovoval cyklin-dependentní kinázové inhibitory proteinů p21 a p27 a tím významně snížil procento proliferujících buněk. Avšak „replikativní stárnutí“ (pojem v abstraktu nevysvětlen) bylo indukováno progesteronem pouze v buňkách, jevících expresi PRA. Progesteron účinkoval prostřednictvím receptorů B a inhiboval invazivnost rakovinných buněk (Donghai a kol. 2002).

Důkazy z pokusů in vitro odhalují, že PRA inhibuje funkci PRB, takže buněčný poměr PRA : PRB je pravděpodobně důležitá determinanta progesteronového účinku. Normální žlázy exprimovaly obě izoformy (PR) v podobných koncentracích. Expres pouze jedné PR izoformy byla častá v endometriálních nádorech, což ukazuje, že snížení PR stupně, pozorované v těchto karcinomech, vzniká ze ztráty jedné PR izoformy. Expres pouze jedné PR izoformy byla sdružena s vyšším klinickým stupněm, což ukazuje na vztah mezi ztrátou exprese PR izoformy a charakteristickými rysy horší prognosy. Přerušení relativní exprese PR izoformy bylo pozorováno u komplexní atypické hyperplazie, což podněcuje k myšlence, že časné alterace v poměru PRA : PRB mohou předcházet nebo být zahrnuty ve vývoji adenokarcinomu endometria (Arnett-Mansfield a kol. 2001).

3.4.1.2 MOŽNOST VYUŽITÍ GENOVÉHO INŽENÝRSTVÍ PRO LÉČBU

Potlačující regulace PR nebo odchylka exprese izoformy A nebo B progesteronového receptoru byly sdruženy s vývojem špatně diferencované (=nebezpečnější) rakoviny endometria, která nebyla růstově inhibována (normálním) progestinem. Ve špatně diferencovaných (= nebezpečnějších) buňkách rakoviny

endometria, které jsou rezistentní na progestinovou terapii, byla adenovirem indukovaná exprese PRA a B obnovena progestinová kontrola proliferujících buněk rakoviny endometria (Dai a kol. - 2001).

3.5 PROTILÁTKY PROTI HER – 2/NEU

V případě karcinomu dělohy byla např. v r. 2004 publikována první studie demonstrující HER – 2/neu expresi a HER – 2/neu amplifikaci genu v uterinním karcinosarkomu, který se vyvinul u pacientek s tamoxifenovou terapií. Autoři upozorňují na potřebu další studie, zaměřené na nadměrnou expresi HER – 2/neu ve větší serií uterinních karcinosarkomu pacientek, a vyslovují hypotézu o možné terapii, včetně inhibice nové HER – 2/neu lidskými monoklonálními protilátkami též u pacientek s uterinním karcinosarkomem (Raspollini a kol. 2004).

Abstrakt, který by pojednával o vlivu ER a PR positivity na výsledek léčby karcinomů dělohy pomocí léků proti HER – 2/neu se nám nepodařilo nalézt.

4. DISKUSE

Česká literatura si všímá více antiestrogenů nejen u karcinomů prsu, ale i v případě karcinomů dělohy. Např. Fínek – 2002 uvádí ve své práci, že byl zkoušen i tamoxifen pro možnost ovlivnění steroidních receptorů. U pacientek, které nebyly předléčeny žádnou jinou systémovou léčbou, dosahoval léčebné odpovědi ve 13%, v ostatních studiích byly odpovědi od 0% do 13%. Také teorie kombinované léčby tamoxifinem a progestinem, kdy tamoxifen měl zvýšit expresi ER a zlepšit tak odpověď k progestinům, nevyšla. Jak tento 13 %ní terapeutický úspěch tamoxifenu v případě dělohy, tak neúspěch kombinované terapie jsou v dosti ostrém rozporu s níže uvedenými údaji zahraniční literatury, která v tomto případě není novější než tento údaj českého autora.

Zahraniční literatura si však častěji než česká všímá závislosti léčby nádorů progesteronem na pozitivitě ER.

4.1 PROGNÓZA BEZ LÉČBY

Pertschuk a kol. 1996 zkoumali ER a PR cytochemicky v karcinomu endometria. Ženy s negativní ERICA zemřely čtyřikrát pravděpodobněji na jejich nemoc, než když byly ERICA-pozitivní.

Martin a kol. 1986 zjistili, že celkové přežití u pacientek s karcinomem krčku nebyl ovlivněn receptorovým stavem nebo receptorovou koncentrací v karcinomu.

4.2 ANTIESTROGENOVÁ LÉČBA NÁDORŮ DĚLOHY

4.2.1 PROBLÉMY ANTIESTROGENOVÉ TAMOXIFENOVÉ LÉČBY – VZNIK NÁDORŮ VLIVEM TAMOXIFENU

Barakat 1996 se zamýšlel nad tím, že některé metabolity tamoxifenu mohou působit primárně jako estrogenoví agonisté, kteří mohou vést k rozvoji endometriální neoplazie.

V článku Valíka a kol. – 2001 bylo popsáno, že v klinické praxi, konkrétně u tamoxifenu, došlo k inhibici estrogen - dependentní proliferální stimulace nádorů prsu. O rakovině dělohy se nezmiňuje. Ze zahraniční literatury se dozvídáme, že při léčbě tamoxifenem je zvýšené riziko rakoviny endometria.

Z abstraktu od Cohena a kol. 1997 lze usuzovat, že ve studovaných útvarech dělohy podávání tamoxifenu způsobilo snížení ER, ale neovlivnilo PR. To by podporovalo názor Fínka na kombinovanou terapii na začátku naší Diskuse. Ani estrogenová léčba např. klimakterických obtíží neovlivnila PR.

4.2.2 SAMOSTATNÁ TERAPIE TAMOXIFENEM A PODOBNÝMI LÁTKAMI

Satyaswaroop a kol. - 1984 transplantovali linie endometriálních karcinomů, pozitivních na ER a PR do „holých“ myší a zhodnotili efekt tamoxifenu a 17 beta-estradiolu na růst nádoru endometria. Rychlost růstu estrogen pozitivní buněčné linie byla významně zrychlena ve zvířatech s tamoxifenem. Samotný tamoxifen by se tedy (na základě tohoto údaje) pro léčbu endometriálních karcinomů pravděpodobně využít nedal.

O'Regan a kol. 1998 studovali vztah mezi tamoxifen, toremifenem, ICI 182, 780 a rakovinou endometria. Zjistili, že ICI 182, 780 (což je ale čistý antiestrogen – na rozdíl od tamoxifenu) naopak potlačoval tamoxifenem-stimulovanou rakovinu endometria. Je možné, že ICI 182,780 by mohl v budoucnu sloužit jako pomocná látka v časném stadiu rakoviny endometria.

4.2.3 POSOUZENÍ KOMBINOVANÉ TERAPIE ENDOMETRIÁLNÍHO KARCINOMU TAMOXIFENEM

Nola a kol. (1999) uvádějí, že tamoxifenová terapie může indukovat syntézu PR dokonce i v nádorech s nízkou výchozí hladinou PR, dělající takové nádory potenciálně citlivé k další hormonální terapii progesteronem. Tamoxifen může v endometriálním karcinomu zvyšovat hladinu PR a snižovat hladinu ER.

Také další autor (Satyaswaroop a kol. – 1984) uvádí: Jestliže vyjdeme ze zjištění, že tamoxifen indukuje funkční PR, předpokládáme, že karcinom endometria,

pozitivní na steroidní receptor může vykazovat větší rychlost reakce na kombinované dlouhodobé podávání tamoxifenu a progestinu.

4.2.4 ANTIESTROGENOVÁ TERAPIE POMOCÍ INHIBITORŮ AROMATÁZY

Při námi použitým způsobu vyhledávání abstraktů se nám nepodařilo najít takové, které by pojednávaly o vlivu ER a PR positivity nádorů na výsledky léčby karcinomu dělohy pomocí inhibitorů aromatázy.

4.3 PROGESTINOVÁ TERAPIE

Nahromaděná data pro mnohé klinické pokusy ukazují, že při detekci odpovídajících nerespondérek dávaly výsledky ER a PR s přesností okolo 90%. Při identifikaci odpovídajících respondérek progestinové terapie se pozitivní výsledky PR jeví tak, že dávají preciznější informaci než pozitivní ER. Přesnost pro PR byla okolo 75 %. Z tohoto důvodu, cokoliv bylo použito, ať ligandové biochemické vazebné techniky nebo imunohistochemické barvení stanovení PR stanovené měřením se zdá být doporučitelné pro klinické cíle (Kauppila – 1993).

Tato čísla by byla příznivější, kdyby se vyšetřovalo PRB místo PR samotného – viz následující podkapitola.

4.3.1 FUNKČNÍ ROZDÍLY LIDSKÉHO PRA A PRB NA GENOVOU EXPRESI

Smid-Koopman a kol. – 2003 in vitro odhalují, že PRA inhibuje funkci PRB, jako důležitá determinanta progesteronového účinku je buněčný poměr PRA : PRB. Expresie pouze jedné PR izoformy byla častá v endometriálních nádorech, což ukazuje, že snížení PR stupně, pozorované v těchto karcinomech, vzniká ze ztráty jedné PR izoformy.

Progesteron účinkoval prostřednictvím receptorů B a inhiboval invazivnost rakovinných buněk (Donghai a kol. 2002).

Progesteron chrání endometrium proti hyperplastickému vlivu estradiolu pomocí PR. Autoři spekulují o tom, že regulační snížení hPRB může předpovídat, že endometriální nádory jsou špatně diferencované, a že endometriální nádory nereagují na progestinovou terapii (Kumar a kol. 1998).

Dai a kol. - 2001 se zjistili, že adenovirem byla indukovaná exprese PRA a B obnovena progestinová kontrola proliferujících buněk rakoviny endometria.

4.4 PROTILÁTKY PROTI HER – 2/NEU

Z toho že u ER negativních nádorů prsu je nadměrné množství onkogenu HER 2 neu vyplývá, že i u pacientek s endometriálními nádory by bylo vhodné zjistit, zda tato zákonitá souvislost s ER negativitou platí i o nádorech dělohy. Pokud by se nádory dělohy chovaly analogicky jako nádory prsu, bylo by pravděpodobně vhodné u endometriálních nádorů s negativitou ER pro další diagnostický krok vyšetřit přítomnost HER 2 neu a v případě jeho positivity použít léčbu trastuzumabem.

Abstrakt, který by pojednával o vlivu ER a PR positivity na výsledek léčby karcinomů dělohy pomocí léků proti HER – 2/neu se nám nepodařilo nalézt.

4.5 VLIV VĚKU NA PŘEŽITÍ

O děloze jsme nenašli žádnou informaci o vlivu věku na přežití. Lze alespoň analogicky uvažovat jako v případě vlivu věku na přežití karcinomu prsu. V tomto smyslu jsme citovali diplomové práce Horáčkové a Prokopové, kde bylo popsáno, že u ER pozitivních pacientek byl mladý věk výhodou z hlediska délky přežití po operaci), ale to se netýkalo ER(-) pacientek, a v případě extrémně vysokých ER byl mladý věk spíše nevýhodou. Klinik by pravděpodobně uvítal takovouto prognostickou informaci již na začátku léčby karcinomu dělohy.

5. ZÁVĚR

V zahraniční literatuře jsou používány výsledky vyšetření ER a PR pro rozhodování o léčbě karcinomů dělohy. Na rozdíl od nádorů prsu se však v případě dělohy nejedná o antiestrogenovou léčbu např. tamoxifenem, ale především o léčbu progesteronem a jeho analogy. Tato léčba je prováděna především u pacientek PR(+).

Z nejvýraznějších dalších zajímavostí je třeba upozornit např. na genové inženýrství a jeho využití pro terapii (transplantace genů pro PR do nádorových buněk).

6. SEZNAM ZKRATEK

cDNA	DNA, vyrobená reverzní transkripcí z mRNA nebo z hRNA
ER	estrogenový receptor
hPR	h (heavy), je pravděpodobně receptor před posttranslační modifikací
PR	progesteronový receptor
SERM	selektivní modulátory estrogenních receptorů
(+)	pozitivní
(-)	negativní
ERICA	ER imunocytochemicky pozitivní
PRICA	PR imunocytochemicky pozitivní

7. SEZNAM LITERATURY

ADAM Z., VORLÍČEK J., KOPLÍKOVÁ J.: Obecná onkologie a podpůrná léčba. Praha, Grada Publishing, 2003: 355 – 360

ARNETT-MANSFIELD R.L., DEFAZIO A., WAIN G.V., JAWORSKI R.C., BYTH K., MOTE P.A., CLARKE C.L.: Relative expression of progesterone receptors A and B in endometrioid cancers of the endometrium , Cancer Research , Volume 61, Issue 11 , 1 June 2001, Pages 4576-4582

ASHBA J, TRAISH AM: Estrogen and progesterone receptor concentrations and prevalence of tumor hormonal phenotypes in older breast cancer patients. Cancer Detect Prev 1999 23:3 238-44

BARAKAT R. R.: Tamoxifen and endometrial cancer. Clin Obstet Gynecol, 1996: 39 (3), 629-640.

BARCIELLI A, BALZI D: Age at diagnosis, extent of disease and breast cancer survival: a population-based study in Florence, Italy. Tumori 2000 Mar-Apr 86:2 119-23

BEDNÁŘ B., VANĚČEK R.: Úvod do patologie. SZN Praha, 1964, str. 390.

BERESFORD S. A. A., WEISS N. S., VOIGT L. F., MCKNIGHT B.: Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. The Lancet, Volume 349, Issue 9050, Pages 458-461, 1997

BERNOUX A, de CREMOUX P, LAINÉ-BIDRON C, MARTIN EC, ASSELAIN B, MAGDELÉNAT H: Estrogen receptor negative and progesterone receptor positive primary breast cancer: pathological characteristics and clinical outcome. Institut Curie Breast Cancer Study Group. Breast Cancer Res Treat 1998 Jun 49:3 219-25

BEZWODA WR, DERMAN DP, SEE A, MANSOOR A: Relative value of oestrogen receptor assay, lactoferin content, and glucose-6-phosphate dehydrogenase activity as prognostic indicators in primary breast cancer. Oncology 1985 42:1 7-12

BEZWODA WR, MEYER K: Effect of alpha-interferon, 17 beta-estradiol, and tamoxifen on estrogen receptor concentration and cell cycle kinetics of MCF 7 cells. *Cancer Res* 1990 Sep 1 50:17 5387-91

BEDNÁŘ B. VANĚČEK R.: Úvod do patologie. Státní zdravotnické nakladatelství, Praha, 1964, str. 390)

BURKE T. W., WALKER L. CH.: Arzoxifene as therapy for endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*. Volume 90, Issue 2, Supplement 1 , August 2003, Pages S40-S46

CAMERON D.A., ANDERSON E.D., LEVACK P., HAWKINS R.A., ANDERSON T.J., LEONARD R.C., FORREST A.P., CHETTY U.: Primary systemic therapy for operable breast cancer – 10-years survival data after chemotherapy and hormone therapy. *Br J Cancer* 1997 76:8 1099-105

CIBULA D., HENZL R., ŽIVNÝ J. A KOL.: Základy klinické endokrinologie. Praha, Grada Publishing, 2002: 43, 272 - 273

CITTERBART K., *Gynekologie*. Praha, Galén., 2001: 167 – 170

CLENENGER CV: Expression of prolactin and prolactin receptor in human breast carcinoma. Evidence for an autocrine/paracrine loop. *Am. J. Pathol*: 1995 Mar; 146(3): 695-705

COHEN I., BETTY Y., ALTARAS M. M., SHAPIRA J., TEPPER R., CARDOBA M., YIGAEEL D., FIGER A., FISHMAN A., BERENHEIN J.: Estrogen and progesterone receptor expression in postmenopausal tamoxifen-exposed endometrial pathology. *Gynecol Oncol* 1997: 67, 8-15..

CORADINI D, CAPPELLETTI V, MIODINI P, RONCHI E, SCAVONE G, Di FRONZO G: Variations in estrogen and progesterone receptor content in premenopausal breast cancer patients throughout the menstrual cycle. *Tumori* 1984 Aug 31 70:4 339-44

CREASMAN W.T.:Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer , *Cancer* 1993, Volume 71, Pages 1467-1470

DAI D., LITMAN E. S., SCHONTEICH E., LESLIE K. K.,: Progesterone regulation of activating protein-1 transcriptional activity: a possible mechanism of progesterone inhibition of endometrial cancer cell growth , *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* . volume 87, issues 2-3 , november 2003, Pages 123-131

DAI D., KUMAR N. S., WOLF D. M., LESLIE K.K.: Transactions of the nineteenth annual meeting of the American gynecological and obstetrical society
molecular tools to reestablish progesterin control of endometrial cancer cell proliferation.
American Journal of Obstetrics and Gynecology, Volume 184, Issue 5, April 2001,
Pages 790-797

DAI D., WOLF D.M., LITMAN E.S., WHITE M.J., LESLIE K.K. :
Progesterone inhibits human endometrial cancer cell growth and invasiveness: Down-
regulation of cellular adhesion molecules through progesterone B receptors, Cancer
research 62 (3): 881-886 FEB 1 2002

DELAGE V, DEYTIEUX S, DOUSSAL V, DEGORCE F, BELLANGER L,
HACENE K, SEGUIN P, DESCOTES F, SAEZ F, SPYRATOS F: Comparison
of a new microplate oestrogen receptor (ER) enzyme immunoassay with other ER
detection methods. Br J Cancer 1997 76:4 519-25

DONNAY I, RAUIS J, DEVLEESCHOUWER A, WOUTERS-BALLMAN P,
LECLERCQ G, VERSTEGEN J: Comparison of estrogen and progesterone receptor
expression in normal and tumor mammary tissues from dogs. Am J Vet Res 1995 Sep
56:9 1188-94

ELLMÉN J, WERNER D, HAKULINEN P, KEILING R, FARGEOT P,
FALKSON G, BEZWODA WR: Dose-dependent hormonal effects of toremifene in
postmenopausal breast cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol 2000 45:5 402-8

FÍNEK JINDŘICH; Chemoterapie a radioterapie tří nejčastějších
gynekologických malignit. Lékařské listy 18/2002

GLIKMAN P, VEGH I, POLLINA MA, MOSTO AH: Orhithine decarboxylase
activity, prolactin blood levels, and estradiol and progesterone receptors in human
breast cancer. Cancer. 1987; 60: 2237-2243

GREENE GL: Cellular heterogeneity of estrogen and progesterone receptors in
breast cancer: biological and clinical implications. Endocrine-dependent breast cancer:
critical assessment of recent advances. Hans Huter Publisher, Bern 1988: 24-30

HANČ O, PÁDR Z: Hormony. Praha, Academia, 1989: 188-594

HAYES DF, VAN ZYL JA, HACKING A, GOEDHALS L, BEZWODA WR,
MAILLIARD JA, JONES SE, VOGEL CL, BERRIS RF, SHEMANO I,
SCHOENFELDER J: Randomised comparison of tamoxifen and two separate doses
of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol
1995 Oct 13:10 2556-66

HESST-STUMPP H., HOFFMANN J., FUHRMANN U.: Progesterone receptor antagonists (antiprogestins). *Druha of the future* 27 (11): 1113-1123, 2002

HOCHMANN J: Vliv věku na množství estrogenních receptorů v karcinomech prsu. *Klinická onkologie* 1999 12/1 : 22-6

HOCHMANN J: Diagnostické využití poměru progesteronových receptorů ku estrogenovým receptorům v karcinomech mléčné žlázy. *Klinická onkologie* 1999 12/5: 175-9

HOLUB Z.; Minimální invazivní léča děložních myomů. *Medica practica et clinica*, 1999

HORÁČKOVÁ P: Nádorové markery – estrogenové receptory v karcinomech prsu žen. Diplomová práce, školitel Hochmann J, Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta University Karlovy, Hradec Králové, 1997

HORTON J, HILL GJ a kol.: *Klinická onkologie*. Praha, Avicenum 1982

CHOVANEC J.; Maligní nádory endometria. *Lékařské listy* 17/2003a

JÍLEK L, KARÁSEK F, KRULICH L, MOUREK J, SEDLÁČEK J, TRÁVNÍČKOVÁ E, TROJAN S, WUNSCH Z: *Základy fyziologie člověka*. Praha, Avicenum, 1971: 300-301

KARBOWSKI B, JACKISCH C, DEPPE B, SCHNEIDER HP: Relationship of estrogen and progesterone receptors to the menstrual cycle and menopausal status at the time of breast surgery. *Zentrabl Gynakol* 1999 121:8 367-74

KAUPPILA A.: Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. *Acta oncologica* 1989;28(4):561-6.

KOBILKOVÁ J, SIRACKÝ J, KRÁLOVÁ A, DVOŘÁK O, SMETANA K, LOJDA Z: *Cyodiagnostika v onkologii*. Praha, Avicenum 1990: 46

KROMAN A, THORPE SM, WOHLFAHRT J, ANDERSEN KW, MOURIDSEN HT: Variations in prognostic factors in primary breast cancer throughout the menstrual cycle. *Eur J Surg Oncol* 2000, Feb 26:1 11-16

KUMAR N.S., RICHER J., OWEN G., LITMAN E., HORWITZ K.B., LESLIE K.K.: Selective down-regulation of progesterone receptor isoform B in poorly differentiated human endometrial cancer cells: Implications for unopposed estrogen action, *Volume 58, Issue 9 , 1998, Pages 1860-1865*

MANGIA A, De LENA M, BARLETTA A, MARZULLO F, ATTOLICO M, STEA B, PETRONI S, LABRIOLA A, CELLAMARE G, DIGIESI G, ALTIERI R, SCHITTULLI F, PARADISO A: Timing of breast cancer surgery within the menstrual

cycle: tumor proliferative activity, receptor status and short term clinical outcome. J Exp Clin Cancer Res 1998 Sep 17:3 317-23

MARTIN J. D., HÄHNEL R., MCCARTNEY A. J., KLERK N.: The influence of estrogen and progesterone receptors on survival in patients with carcinoma of the uterine cervix. Gynecologic Oncology, Volume 23, Issue 3 , March 1986, Pages 329-335

MARTIN P.M., COTARD M., MIALOT J.P., ANDRÉ F., RAYNAUD J.P.: Animal models for hormone-dependent human breast cancer. Relationship between steroid receptor profiles in canine and feline mammary tumors and survival rate. Cancer Chemother Pharmacol 1984 12:1 13-7

MULDOON TG: Steroid hormone receptor regulation. Ann NY Acad Sci. 1986; 464: 17-69

NESKOVIC – KONSTANTINOVIC ZB, NICOLIC – VUKOSAVLJEVIC DB, BRANKOVIC – MAGIC MV, MITROVIC L, SPUZIC I: Content of epidermal growth factor receptor in metastatic breast cancer: Its role in endocrine sensitivity prediction. Neoplasma 2000 47:2 107-13

NICOLIC – VUKOSAVLJEVIC D, BRANKOVIC – MAGIC M, POLIC D, VLAJIC M, VULETIC L, SPUZIC I: Estrogen dependence of primary breast cancer-correlation with histologic type and grade. Neoplasma 1992 39:5 299-304

NICOLIC – VUKOSAVLJEVIC D, VASILJEVIC A, BRANKOVIC – MAGIC M, POLIC D: Variations in steroid hormone receptor content throughout age and menopausal periods, and menstrual cycle in breast cancer patients. Neoplasma 1996 43:3 163-9

NOLA M., JUKIC S., ILIC-FORKO J., BABIC D., UZAREVIC B., PETROVECKI M., SUCHANEK E., SKRABLIN S., DOTLIC S., MARUSIC M.: Effects of tamoxifen on steroid hormone receptors and hormone concentration and the results of DNA analysis by flow cytometry in endometrial carcinoma. Gynecologic oncology 72 (3): 331-336, 1999

O'REGAN R. M., CISNEROS A., ENGLAND G. M., MACGREGOR J. I., MUENZNER H. D., ASSIKIS V. J., BILIMORIA M. M., PIETTE M., DRAGAN Y. P., PITOT H. C., CHATTERTON R., JORDAN V. C.: Effects of the antiestrogens tamoxifen, toremifene, and ICI 182,780 on endometrial cancer growth. Journal of the national cancer institute. Volume 90, Issue 20 , October 21, 1998, Pages 1552-1558

OLSSON H, BORG A, EWERS SB: Abiological marker, strongly associated with early oral contraceptive use, for the selection of a high risk group for premenopausal breast cancer. *Med Oncol Tumor Pharmacother.* 1986; 3(2): 77-81

OWEN LN: A comparative study of canine and human breast cancer. *Invest Cell Pathol* 1979 Oct-Dec 2:4 257-75

PAPEŽ L a kol.: *Gynekologie.* Praha, Avicenum, 1981:54

PERTSCHUK LP, MASOOD S, SIMONE J, FELDMAN JG, FRUCHTER RG, AXIOTIS CA, GREENE GL.: Estrogen receptor immunocytochemistry in endometrial carcinoma: a prognostic marker for survival., *Gynecologic oncologie.* 1996 Oct;63(1):28-33.

PETRUŽELKA L.: Antiestrogeny v terapii ca mammy. *Lékařské listy č.* 36/2001

PUJOL P, DAURES JP, THEZENAS S, GUILLEUX F, ROUANET P, GRENIER J: Changing estrogen and progesterone receptor patterns in breast carcinoma during the menstrual cycle and menopause. *Cancer* 1998 Aug 15 83:4 698-705

RAABE NK, HAGEN S, HAUG E, FOSSAA SD: Hormone receptor measurements and survival in 1335 consecutive patients with primary invasive breast carcinoma. *Int J Oncol* 1998 May 12:5 1091-6

RAAFAT AM, HOFSETH LJ, LI S, BENNETT JM, HASLAM SZ: A mouse model to study the effects of hormone replacement therapy on normal mammary gland during menopause: enhanced proliferative response to estrogen in late postmenopausal mice. *Endocrinology* 1999 Jun 140:6 2570-80

RASPOLLINI M. R., MECACCI F., PAGLIERANI M., MARCHIONNI M., TADDEI G. L.: HER-2/neu oncogene in uterine carcinosarcoma on tamoxifen therapy, *Pathology, research and practice.*2004

REŠLOVÁ T, TOŠNER J, VÁVROVÁ I, REŠL M: Změny endometria při léčbě karcinomu prsu tamoxifenem. *Česká gynekologie,* 5/62:277-80

ROCHEFORT H., CAPONY F., GARCIA F., CAVAILLISE V., FREISS G., CHAMBON M., MORISSET M., VIGNON F.:Estrogen – induced lysosomal proteases secreted by Brest cancer cellem: a role in carcinogenesis. *Cellular biochemistry* 35, 1987 : 17-29

SATYASWAROOP PG, ZAINO RJ, MORTEL R.: Estrogen-like effects of tamoxifen on human endometrial carcinoma transplanted into nude mice. *Cancer Research.* 1984 Sep;44(9):4006-10.

SAUERBREI W, HUBNER K, SCHMOOR C, SCHUMACHER M: Validation of existing and development of new prognostic classification schemes in node negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997 42:149-163

SAYGILI U, USLU T, YORUKOGLU K, DOGAN E, ERTEN O: Estrogen and progesterone receptor manipulations in castrated rat uterus models and the clinical adaptation. *Gynaecologic oncologie* 1998 19:4 410-14

SELLMAN S: Tamoxifen – a major medical mistake? *Nexus Magazine* 1998, 5/4

SESHADRI R, HORSFALL DJ, McCAUL K, LEONG AS: A simple index to predict prognosis independent of axillary node information in breast cancer. *Aust A Z J Surg* 1997 Nov 67:11 765-70

SMID-KOOPMAN E., BLOK L. J., KÜHNE L. C. M., BURGER C. W., HELMERHORST T. J. M., BRINKMANN A. O., HUIKESHOVEN F. J.: Distinct functional differences of human progesterone receptors A and B on gene expression and growth regulation in two endometrial carcinoma cell lines. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. Volume 10, Issue 1 , January 2003, Pages 49-57

STRNAD P: TNM klasifikace – zhoubné nádory prsu. *Česká gynekologie*, 1/64:54-8

STRNAD P, ZAVADIL M, DANEŠ J, ŠORFOVÁ J, JANDOVÁ A, DOHNALOVÁ A: Význam hormonálních receptorů u benigních nemocí prsu. *Česká gynekologie*, 1/63:29-38

SUZUKI Y, NAKANO T, ARAI T, MORITA S, TSUJI H, OKA K: Progesterone receptor is a favorable prognostic factor of radiation therapy for adenocarcinoma of the uterine cervix. *International journal of radiation oncology physics* 47 (5): 1229-1234 JUL 15 2000

THORPE SM, CHRISTENSEN IJ, RASMUNSEN BB, ROSE C: Short recurrence-free survival associated with high oestrogen receptor levels in the natural history of postmenopausal, primary breast cancer. *Eur J Cancer* 1993 29A:7 971-7

VALÍK D., VYZULA R., JANÁKOVÁ E., NENUTIL R.: Predikátory účinnosti hormonální léčby karcinomu prsu: co dnes víme o struktuře a funkci estrogenového receptoru? *Lékařské listy* č. 46/2001

VIENONEN A., MIETTINEN S., BLÄUER M., MARTIKAINAN P.M., TOMÁS E., HEINONEN P.K., YLIKOMI T.: Expression of nuclear receptors and

cofactors in human endometrium and myometrium. Journal of the society for gynecologic investigation 11 (2): 104-112 FEB 2004

VYZULA R: Arimidex – selektivní inhibitor aromatázy a nová naděje pro pacientky s karcinomem prsu. Klinická onkologie 1998, 11/3:80-4

VYZULA R.: Bioregulace protilátkami – trastuzumab u karcinomu prsu. Trendy ve farmakoterapii č. 3/2002

WENKE M, MRÁZ M, HYNIE S: Farmakologie pro lékaře 2. Praha, Avicenum 1984: 1141, 532

YASUI Y, POTTER JD: The shape of age-incidence curves of female breast cancer by hormone-receptor status. Cancer Causes Control 1999 Oct 10:5 431-7

ŽALOUDEK J: Křížovatky v léčbě karcinomu prsu. Klinická onkologie 1997, 10/1:29-30

ŽALOUDEK J, FAIT V, VERMOUSEK I, VAGUNDA V, JANÁKOVÁ L, CHRENKO V, SHEARD M, TALAČ R, PAČOVSKÝ Z: Diversifikace karcinomu prsu terapií. Klinická onkologie 1997, 10/2:43-53

ŽALOUDEK J., VYZULA R.: Cílená bioregulační léčba zhoubných nádorů. Trendy ve farmakoterapii č 3/2002

ŽALOUDEK 1999: Prokopová 2001 nepřesně cituje Žaloudíka 1999, údaj se nám nepodařilo ověřit