

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biologických a lékařských věd

VZTAH VÝSLEDKŮ VYŠETŘENÍ ESTROGENOVÝCH A
PROGESTERONOVÝCH RECEPTORŮ V NÁDORECH DĚLOHY
K LÉČBĚ S OHLEDEM NA VLIV OKOLNÍCH FAKTORŮ

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Hradec Králové, 2008

Bc. Blanka Marešková

*Děkuji MUDr. Jiřímu Hochmannovi, CSc.
za všestrannou pomoc při vzniku
této diplomové práce.*

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

OBSAH

1. SOUHRN	5
2. SUMMARY	7
3. ÚVOD	9
4. ČESKÁ LITERATURA.....	10
4.1 UČEBNICOVÁ A MONOGRAFICKÁ LITERATURA.....	10
4.1.1 Děloha.....	10
4.1.2 Steroidní hormony	11
4.1.2.1 Estrogeny a progesterony.....	11
4.1.2.2 Receptory steroidních pohlavních hormonů	11
4.1.3 Syntéza steroidních hormonů.....	12
4.1.4 Cyklické změny v ovariu a endometriu	14
4.1.5 Rakovina dělohy	16
4.2 ČESKÁ ČASOPISOVÁ LITERATURA VYHLEDANÁ V RÁMCI TÉTO DIPLOMOVÉ PRÁCE.....	18
4.2.1 Přehledně o léčbě karcinomů dělohy	18
4.2.2 Základy léčby nádoru prsu a dělohy pomocí antiestrogenů	19
4.2.2.1 Co dnes víme o struktuře a funkci estrogenového receptoru.....	19
4.2.2.2 Molekulární podstata léčby pomocí antiestrogenů	20
4.2.2.3 Čisté antiestrogeny.....	22
4.2.2.4 Selektivní modulátory ER (SERM).....	22
4.2.3 Antiestrogenní léčba pomocí inhibitorů aromatázy a inhibitorů sulfatázy.....	24
4.2.4 Prevence a léčba pomocí progestinů.....	25
4.2.4.1 Atypické progestiny	26
4.2.5 Protilátky proti HER-2/NEU	27
4.2.6 I., II., III. linie léčby.....	28
4.3 ÚDAJE Z ČESKÝCH ČASOPISŮ V JINÝCH PŘEDEVŠÍM DIPLOMOVÝCH PRACÍCH NAŠÍ KATEDRY	29
4.3.1 Význam laboratorního stanovení ER a PR pro léčbu nádoru prsu	29
4.3.2 Česká pracoviště vyhodnocující ER a PR v děloze	31
4.4 ZAHRANIČNÍ LITERÁRNÍ ÚDAJE Z JINÝCH PŘEDEVŠÍM DIPLOMOVÝCH PRACÍ ŠKOLICÍHO PRACOVIŠTĚ	33
4.4.1 Karcinomy prsu – léčba a přežití	33
4.4.1.1 ER a PR antiestrogenní léčba.....	33
4.4.1.2 ER a PR a gestagenová léčba.....	34
4.4.1.3 Vliv věku na přežití.....	34
4.4.2 Nádory dělohy - vlivy působící na ER a PR.....	35
4.4.2.1 Vliv diferenciacce na ER a PR	35
4.4.2.2 Vliv menstruačního cyklu na ER a PR	35
4.4.2.3 Vliv věku na ER a PR.....	36
4.4.2.4 Vliv chemických látek na ER a PR.....	36
5. ÚDAJE ZE ZAHRANIČNÍ LITERATURY VYHLEDANÉ V RÁMCI TÉTO DIPLOMOVÉ PRÁCE.....	38
5.1 Metody vyhledávání dat.....	38
5.2 Prognóza bez léčby a vliv koncentrace receptorů.....	38
5.2.1 Prognóza rakoviny endometria	38
5.2.2 Prognóza nádoru děložního krčku	39

5.3	Vliv antiestrogenové léčby na nádory dělohy.....	40
5.3.1	Antiestrogenová léčba zaměřená na receptory	40
5.3.1.1	Problémy tamoxifenové léčby – vznik nádorů vlivem tamoxifenu....	40
5.3.1.2	Expres ER a PR v patologických útvarech způsobených tamoxifenovou léčbou.....	40
5.3.1.3	Posouzení významu ER na prognózu děložních lézí a jejich ovlivnění tamoxifenem a podobnými látkami	42
5.3.1.4	Další návrhy kombinované terapie endometriálního karcinomu tamoxifenem	43
5.3.1.5	Druhá fáze zkoušení arzoxifenu	43
5.3.1.6	Toxicita antiestrogenů.....	44
5.3.2	Antiestrogenní terapie jinde než na ER	45
5.3.2.1	Antiestrogenní terapie pomocí inhibitorů aromátázy	45
5.3.2.2	Antiestrogenní vliv inhibice steroidní sulfatázy	46
5.3.2.3	Antiestrogenní vliv inhibice syntézy mastných kyselin	46
5.4	Progestinová terapie.....	48
5.4.1	Funkční rozdíly lidského PRA a PRB na genovou expresi	48
5.4.2	Možnost využití genového inženýrství pro progestinovou léčbu	49
5.4.3	Estrogenové a progesteronové účinky tibolonu.....	50
5.5	Protilátky proti HER – 2/NEU	50
6.	DISKUSE	52
6.1	Prognóza bez léčby a její závislost na ER a PR.....	52
6.2	Vliv antiestrogenové léčby nádorů dělohy	53
6.2.1	Antiestrogenová terapie pomocí antiestrogenů.....	53
6.2.1.1	Problémy antiestrogenové tamoxifenové léčby – vznik nádorů vlivem tamoxifenu	53
6.2.1.1.1	Toxicita antiestrogenů.....	54
6.2.1.2	Samostatná terapie tamoxifenem a podobnými látkami	54
6.2.1.3	Posouzení kombinované terapie endometriálního karcinomu tamoxifenem	55
6.2.2	Antiestrogenová terapie pomocí inhibitorů aromátázy a sulfatázy	55
6.2.3	Ovlivnění tvorby a aktivity ER.....	56
6.3	Progestiny v onkologické problematice dělohy.....	57
6.3.1	Progestinová prevence endometriální karcinogeneze.....	57
6.3.1.1	Estrogenové a progesteronové účinky tibolonu.....	57
6.3.2	Progestinová terapie karcinomů dělohy.....	58
6.3.3	Funkční rozdíly lidského PRA a PRB na genovou expresi	58
6.4	Protilátky proti HER – 2/NEU	59
6.5	Rozdíly v hormonální léčbě karcinomů dělohy a prsu	60
6.6	Rozdíly ve významu laboratorního stanovení ER a PR pro léčbu nádorů dělohy a prsu	61
6.7	Nebezpečí vzniku falešné pozitivivity či negativivity ER a PR v děloze a jejich nádorech vlivem extracelulárních podmínek.....	62
7.	ZÁVĚR	64
8.	SEZNAM ZKRATEK	65
9.	SEZNAM LITERATURY	66

1. SOUHRN

Učebnicová literatura se nevěnuje využití receptorových hodnot pro léčbu nádorů dělohy ani okrajově. Česká časopisová literatura je v tomto ohledu zaměřena především na karcinomy prsu. Tyto poznatky lze využít pro nádory dělohy alespoň z části, a tudíž jsme je zde z tohoto hlediska rozvedli. Avšak již nyní lze v české časopisové literatuře nalézt práce dokumentující praktické výsledky laboratoří, které směřují k využití receptorových výsledků u nádorů dělohy v praxi.

K tomuto zmapování problematiky přispívá i školicí pracoviště třemi již obhájenými bakalářskými pracemi a také touto diplomovou prací. Přinášejí poznatky z mezinárodní časopisové literatury, vhodné pro rozvoj problematiky receptorů v nádorech dělohy v rámci České Republiky.

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

K léčbě nádorů endometria u lidí jsou používány antiestrogeny spíše výjimečně. Mezi čisté antiestrogeny patří ICI 162, 673, který (na rozdíl od tamoxifenu) spolehlivě potlačuje tamoxifenem-stimulovanou rakovinu endometria. Je možné, že v budoucnu by mohl sloužit jako adjuvantní lék v časném stadiu rakoviny endometria. Dále se do této skupiny zařazují selektivní modulátory ER (dále jen SERM), jejichž hlavním představitelem je tamoxifen. Tamoxifen působí proti rakovině prsu, ale většinou pouze v případě, jsou-li ER a PR pozitivní (dále jen ER+, PR+). Rakovinu endometria tento lék může naopak 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. Používají se k léčbě hormonálně-dependentního karcinomu prsu, jehož buňky obsahují estrogenové receptory (ER+). Zvažuje se jejich podání i u karcinomu endometria.

U pacientek s nádory dělohy PR+ je úspěšná progestinová léčba. Navázáním progestinů na PR se snižuje syntéza ER a androgenních receptorů.

Vliv receptorové positivity na přežití pacientek s nádory dělohy bez léčby byl nalezen u ER+. Existuje možnost vzniku falešně pozitivních nebo falešně negativních výsledků ER nebo PR. V proliferační fázi menstruačního cyklu se množství receptorů snižuje, v sekreční fázi se naopak zvyšuje. Hladiny receptorů se u dělohy pravděpodobně snižují s věkem, což je v kontrastu s opačným vlivem věku u prsu, ale takovýchto prací je málo a možnost falešné negativity u nádoru dělohy není prozkoumána.

2. SUMMARY

The textbook literature is applying the problem of exploitation of the use of receptor values for treatment of tumours of the uterus only very little. Czech research journals literature is specialized in this respect especially on cancers of breast. These findings can be used at least partially for tumours of uterus and that is why we specified it here. However, we can find always now in the Czech journal literature the works with practical results of laboratories, which aiming to use the receptors results to exploitation for uterus tumours.

The tutor workplace contributes to mapping of this problems with three bachelors works and this diploma work. These works bring the findings from international research journals literature appropriate for development of the topic of receptors in uterus tumors in the Czech Republic.

In this diploma work we dealt with the importance of estrogen receptors (ER) and progesteron receptors (PR) for treatment uterus tumours regarding to the influence of surrounding factors. We compared the available informations, which we gathered from czech and foreign literature, we compared with informations which we gained about the breast tomours.

The antiestrogens are used very rarely for endometrium tumours treatment in people. ICI 162, 673 belongs to clear antiestrogens and it (in contrast to tamoxifen) suppresses reliably the endometrium cancer which is caused by the tamoxifen. Is possible that in future it could serve like an adjuvant treatment in early stage of endometrium cancer. Further we can associate into this group the selective modulators ER (further only SERM), whose main representant is tamoxifen. Tamoxifen acts against the breast cancer, but mostly only in case when ER and PR are positive (further only ER+, PR+). Contrariwise, this treatment can evoke the endometrial cancer. Resembling effect has toremifene inevitable between analogue tamoxifenu.

Further we dealt with the treatment using the inhibitors of aromatase. Their effect is to block specifically the enzymes, which help to synthesize the sexual hormones even in tumours tissue. They are used for treatment of the hormonally dependent breast carcinoma, whose cells contains estrogen receptors (ER+). Their using is considered also in endometrial carcinoma.

In patients with uterus PR+ tumours the progestin treatment is successful. Joinder progestin on PR decreases synthesis ER and androgen receptors.

The influence of receptors positivity on the patients with uterus tumours survival without treatment was found in ER+. There is also the possibility of arising of the false positive or false negative ER or PR results. In proliferation phase of menstrual cycle the amount of receptors decreases, in the secretion phase it rises. The receptors levels in uterus probably decrease with the age, which is in contrast to the opposite influence of the age in breast, but it is possible to find only a small amount of such works and the possibility of false negative results in uterus tumour is not scrutinized.

3. 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. Úkolem této diplomové práce bylo shromáždit poznatky o vlivu ER a PR na výsledky léčby (u karcinomu prsu, ale především dělohy) s ohledem na vliv okolních faktorů. Práce by mohla pomoci lékařům, kteří se touto problematikou zabývají.

4. ČESKÁ LITERATURA

4.1 UČEBNICOVÁ A MONOGRAFICKÁ LITERATURA

4.1.1 DĚLOHA

Děloha (uterus) je dutý svalový orgán, uložený v centru pánve. Děloha se skládá z děložního těla (corpus uteri), děložního hrdla (fundus uteri) s rohy a z krčku (cervix uteri), na který se upíná pochva. Jednotlivé části se od sebe liší morfologií a funkcí. Dále pak rozdílnou citlivostí na pohlavní hormony a i patologickými procesy, které je postihují. (Dylevský – 2000).

Děložní stěna se skládá ze tří vrstev: endometria, myometria a perimetria. Perimetrium je tenká vrstva kolagenního vaziva, která je kryta jednovrstevným plochým mezotelem. Myometrium je nejtlustší vrstvou stěny děložní. Je složeno z vrstev hladkých svalových buněk a malého množství kolagenního vaziva. Endometrium je tvořeno jednovrstevným cylindrickým epitelem a slizničním vazivem s tubulózními žlázkami. Z funkčního hlediska má endometrium dvě vrstvy. Stratum basale je stabilní a při menstruaci se neodlučuje. Stratum functionale prodělává cyklické změny závislé na hormonech. Při menstruaci se odlučuje (Konrádová a kol. – 2000).

Cervix uteri je rozdělen úponem pochvy na pars supravaginalis cervicis a část, která se vyklenuje do pochvy – pars vaginalis cervicis (čípek děložní). Pars supravaginalis cervicis je vystlána jednovrstevným cylindrickým epitelem. Pars vaginalis cervicis je lemována zvenku vícevrstevným dlaždicovým epitelem nerohovatějším (Konrádová a kol. – 2000).

V místě přechodu obou epitelů vznikají časté buněčné nepravidelnosti se sklonem ke vzniku zhoubných nádorů (Dylevský – 2000).

4.1.2 STEROIDNÍ HORMONY

4.1.2.1 ESTROGENY A PROGESTERONY

Estrogeny jsou steroidní hormony secernované především v ováriích, nepatrné procento je tvořeno v nadledvinkách a během gravidity je produkuje placenta. Hlavním estrogením 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 buněk dělohy. Přímě 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 25 let.

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 (Horton a kol. – 1982).

4.1.2.2 RECEPTORY STEROIDNÍCH POHLAVNÍCH HORMONŮ

Je možno je prokázat v pohlavních orgánech, hypothalamu, adenohipofýze a prsní žláze. Estrogenové receptory se vyskytují rovněž v játrech, ledvinách, kostní tkáni a cévním endotelu (Lincová a kol. – 2007). Progesteronové receptory se vyskytují zejména v buňkách vejcovodů a dělohy, ale i v mléčné žláze (Horton a kol.-1982). Receptory steroidních pohlavních hormonů se vyskytují též v nádorových buňkách hormonálně dependentních nádorů prsu, dělohy, prostaty a ovaria a jejich inhibice nebo zábrana jejich stimulace endogenními steroidy má terapeutický význam.

Tyto receptory jsou lokalizovány především v buněčném jádru. Steroid se po průniku buněčnou membránou váže na vazebné místo receptoru pro steroidní strukturu

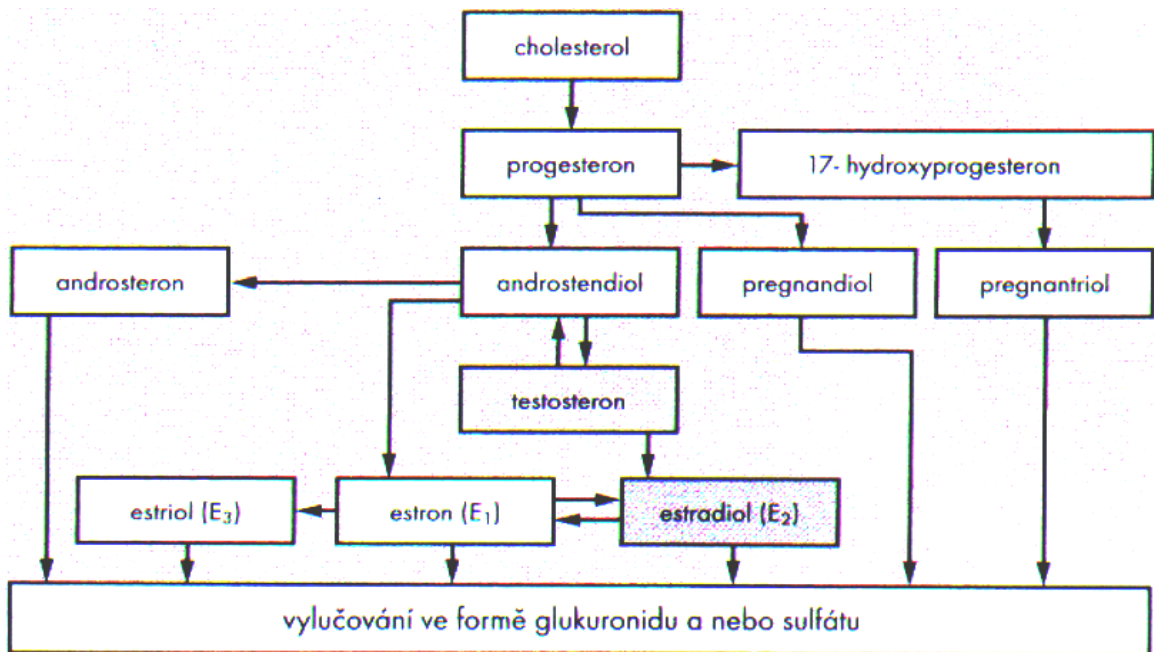
a mění jeho konformaci. Vzniká vazba steroid-receptor, která vytváří se specifickou sekvencí DNA buněčného jádra komplex nazývaný „hormone responsive element“. Tento komplex aktivuje odpovídající RNA-polymerázu. Vytváří specifickou sekvenci mRNA, která indukuje transkripci genů regulujících ve smyslu 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).

4.1.3 SYNTÉZA STEROIDNÍCH HORMONŮ

Všechny steroidní hormony mají v podstatě podobnou strukturu, s relativně malými chemickými změnami, které však způsobují zásadní změny v biochemické aktivitě. Pohlavní steroidy se dělí do 3 hlavních skupin podle počtu uhlíkových atomů. Kortikoidy a progestiny mají 21 uhlíků a základem je pregnanové jádro. Androgeny mají 19 uhlíků a základní strukturu tvoří androstanové jádro. Estrogeny mají 18 uhlíků a základem je estranové jádro (Cittebart – 2001).

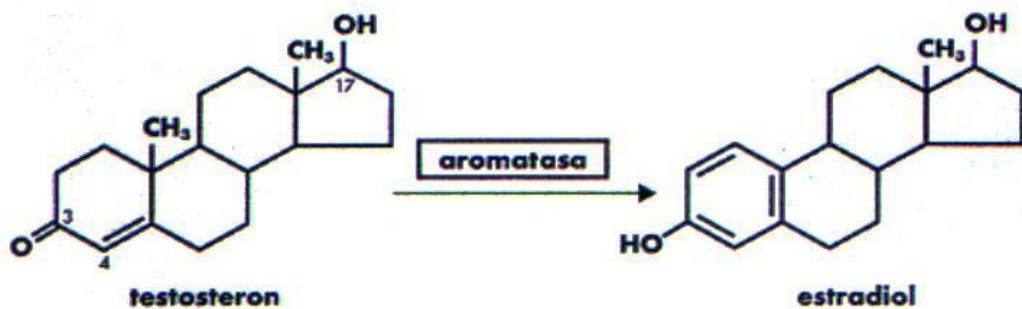
Prekurzorem steroidních hormonů je cholesterol. Estrogeny vznikají transformací z androgenů aromatázami přítomnými především v gonádách, nadledvinkách, ale i např: tukové tkáni. Testosteron se mění na 17β -estradiol, androstendion a estron. 17β -estradiol se rychle a ireverzibilně dehydrogenuje na estron. Ten je konvertován na dihydro-, methoxy-, catechol- deriváty a estrol. Alternativně je ledvinami po konjugaci vylučován estronsulfát a estriolglukuronid. Progesteron má krátký biologický poločas (kolem 5 minut) a je po hydrogenaci vylučován močí jako pregnandiol-glukuronid, jehož exkrece odráží celkovou produkci progesteronu (Schneiderka a kol. – 2007)

Obrázek 1: Schéma biosyntézy a vylučování pohlavních steroidů (Cittebart – 2001)



U ženy se vyskytují 3 přirozené tzv. klasické estrogeny, které jsou obvykle označovány zkratkami E1 až E3 (estron – E1, 17 β -estradiol – E2 a estriol – E3). Biologicky nejúčinnější je E2. Nejdůležitějším gestagenem je progesteron, z androgenů mají největší význam testosteron a androstendion (Cittebart – 2001).

Obrázek 2: Přeměna testosteronu na estradiol (Lincová a kol. – 2007).



4.1.4 CYKlickÉ ZMĚNY V OVARIU A ENDOMETRIU

Ovariální cyklus

Má tři fáze:

1. Folikulární fáze: Pod vlivem hormonu stimulujícího folikul (FSH) začne ve vaječnicku růst několik folikulů, obsahujících vajíčka, jejichž obaly produkují estrogény. Tyto estrogény iniciují vývin nové vrstvy endometria s typickým histologickým vzhledem, zvané proliferační (bující) endometrium. Stoupající hladina estrogenů působí pomocí negativní zpětné vazby na hypofýzu a snižuje sekreci FSH.

2. Ovulace: Když folikul dozraje, vylučuje tolik estradiolu, že spustí akutní uvolňování luteinizačního hormonu (LH) v hypofýze. Uvolněním LH dozraje vajíčko a oslabí se stěna folikulu ve vaječnicku. Tento proces vede k ovulaci - uvolnění teď už zralého vajíčka.

3. Luteální fáze: Po ovulaci se zbytek folikulu transformuje na žluté tělísko (corpus luteum). Toto žluté tělísko produkuje k estrogenům i progesteron. Progesteron hraje roli při proměně proliferačního endometria do sekreční výstelky připravené na implantaci a podporující rané těhotenství. Bez těhotenství žluté tělísko zaniká a hladiny estrogenů a progesteronu klesnou.

Menstruační cyklus

Menstruační cyklus je sled změn v děložní sliznici, které jsou způsobeny vaječnickovými hormony (estrogény a progesteronem). Produkce těchto hormonů ovarii je řízena ovariálním cyklem. Menstruační cyklus můžeme rozdělit do 4 fází:

1. Proliferační fáze: Trvá od 5. do 14. dne cyklu. Vlivem estrogenů se zvýší mitotická aktivita buněk sliznice. Obnovuje se epitel a začnou růst slizniční žlásky. Ztloušťují se a prodlužují spirální artérie. Tloušťka endometria je 3-4mm.

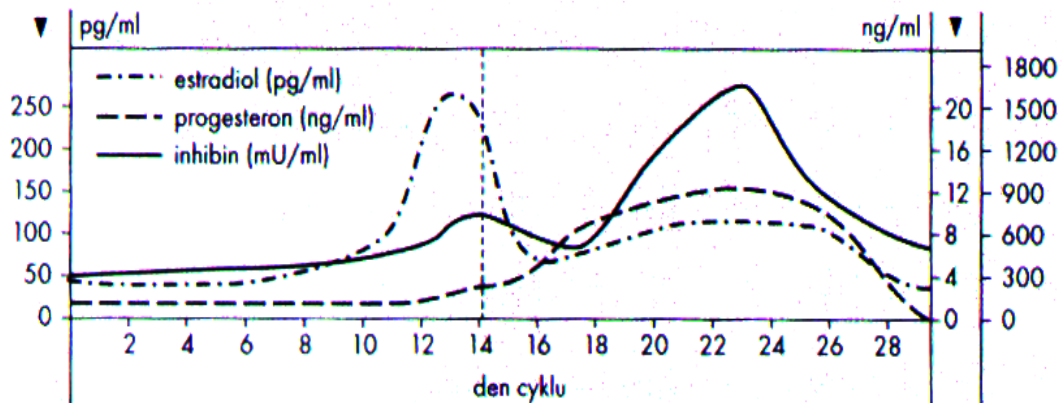
V době ovulace (asi 14. den cyklu) je děložní sliznice v klidu.

2. Sekreční fáze: Trvá od 15. do 27. dne. V první části se uplatňuje hlavně progesteron, produkováný buňkami corpus luteum. Žlásky i arterioly endometria se stácejí, v buňkách sliznice se snižuje obsah vody. V druhé části sekreční fáze stoupá prosáknutí sliznice (vlivem druhého zvýšení estrogenů). Tloušťka endometria je 5-6 mm.

3. Ischemická fáze (28 den): Nedostatkem estrogenů se snižuje prokrvení děložní sliznice, dochází ke spastické kontrakci spirálních artérií a následuje – menstruace.

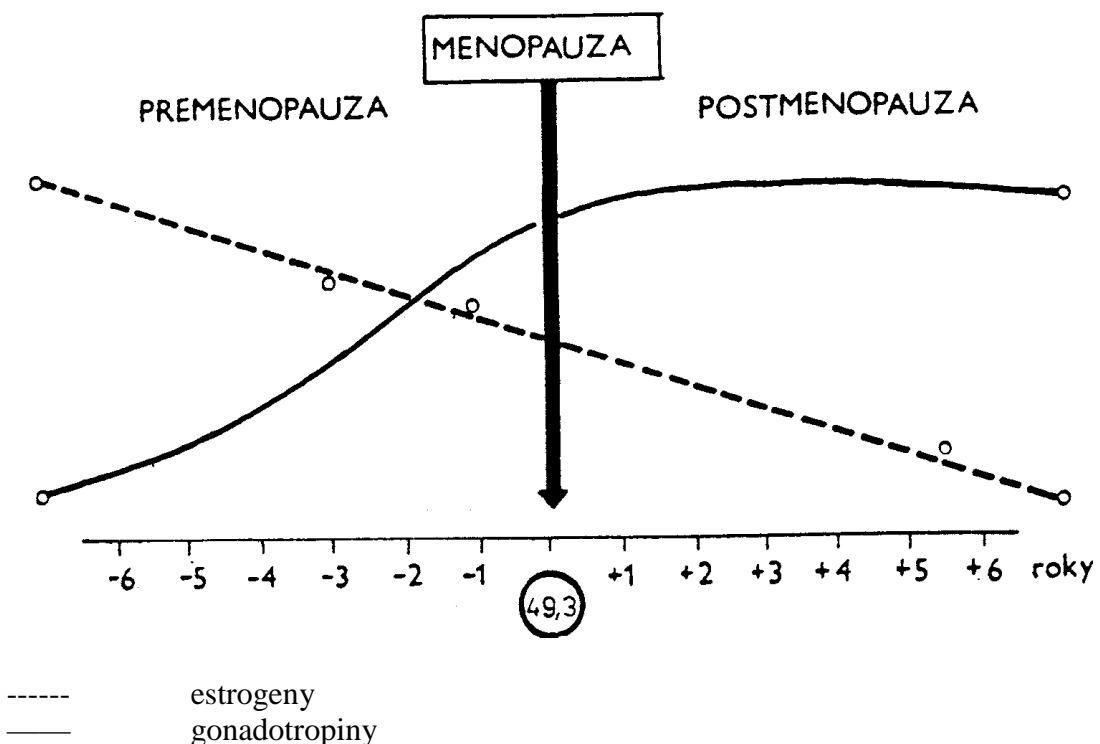
4. Menstruační fáze (1.-5.den): Nedostatečné prokrvení vede k nekróze buněk. Nekrotické buňky se odlučují, a asi do 48 hodin se odlučují povrchové vrstvy sliznice. Nekróza naruší i arterioly a tak současně se sliznicí odchází i krev a seriózní tekutina. Kontrakce dělohy napomáhají vypuzení tohoto obsahu (Trojan a kol. – 1999).

Obrázek 4: Změny koncentrace pohlavních steroidů a inhibinu (inhibin brzdí tvorbu FSH – folikulo-stimulačního hormonu) v menstruačním cyklu (Cittebart – 2001).



Menopauza

Od 45. do 50. roku věku ženy ustává pravidelný cyklus a nastupuje období charakterizované poklesem produkce pohlavních hormonů (hlavně estrogenů) v ovariích. Toto období nazýváme klimakterium. Menstruační krvácení je nepravidelné a posléze ustane – období menopauzy. Pokles produkce ovariálních hormonů se u ženy při nástupu menopauzy velmi často projevuje jak somatickými, tak i psychickými změnami (Trojan a kol. – 1999).



Obrázek 4: Vylučování estrogenu a gonadotropinů v klimakteriu (v premenopauze a postmenopauze), (Kobilková a kol. – 2005)

4.1.5 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 žlázoového (endometriálního) charakteru, čímž se podobá karcinomům prsu, se kterými porovnáváme 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. Nejčastějšími příznaky jsou rychlé zvětšování celé dělohy, solitárního uzlu, silné a nepravidelné krvácení (Citterbart-2001).

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

Nejčastějším histopatologickým typem je adenokarcinom endometrioidní. Vzniká na základě atypické hyperplázie endometria a je podmíněn estrogenní stimulací. 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 diferenciaci, 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 je považována déle trávající 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 hyperestronismu. 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).

4.2 ČESKÁ ČASOPISOVÁ LITERATURA VYHLEDANÁ V RÁMCI TÉTO DIPLOMOVÉ PRÁCE

4.2.1 PŘEHLEDNĚ O LÉČBĚ KARCINOMŮ DĚLOHY

V otázce léčby je česky psaná monografická literatura jen velmi strohá: 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). Mnohem detailnější informace přináší česká časopisová literatura.

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 ER 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 tamoxifenem 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 níže diferencovaných forem (Chovanec-2003).

4.2.2 ZÁKLADY LÉČBY NÁDORU PRSU A DĚLOHY POMOCÍ ANTIESTROGENŮ

Je např. známo, že substituční terapie např. klimakterických obtíží estrogeny zvyšuje radiologickou denzitu prsní tkáně u postmenopouzálních žen. Použití látek antiestrogenní povahy v léčbě estrogeně závislých karcinomů vychází z předpokladu, že dojde k inhibici estrogen-dependentní proliferální stimulace nádoru. Efekt antiestrogenů, konkrétně tamoxifenu, byl prokázán v klinické praxi a tyto látky dnes patří ke standardnímu postupu v adjuvantní terapii karcinomů prsu. 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+, nereaguje pozitivně na terapii tamoxifenem a naopak, některé ER negativní nádory reagovat mohou (Valík a kol. - 2001).

4.2.2.1 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 estrogeneru

(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).

4.2.2.2 MOLEKULÁRNÍ PODSTATA LÉČBY 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 napojuje 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 Petruželka (2001) 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 tak, že např. lék, který u ER alfa ovlivňuje vazebnou schopnost k DNA nebo cokoliv jiného, to nemusí způsobovat u ER beta.

3. Na výkonném (efektorovém) místě. Autor tím pravděpodobně myslí ER místo, účinkující na DNA – tedy AF-1 nebo AF-2 (rozdílné specifické reakce stejného receptorového subtypu 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. Důvodem je, že jeden lék může ovlivňovat všechna 3 výše uvedená místa najednou – a to odlišně od estradiolu. 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 (Petruželka – 2001).

Množství receptorů ER alfa a beta je v různých tkáních odlišné. Transkripční produkty receptorů vlivem ER alfa byly identifikovány v oblasti hypofýzy, dělohy, ve varlatech, ledvinách a nadledvinách. Produkty transkripce receptoru beta byly nalezeny ve vaječnících, varlatech, prostatě, brzlíku 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 s tvorbou estrogen-receptor-asociovaných proteinů. Kromě svého receptorového účinku tedy může způsobovat i na receptorech nezávislý efekt. 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 transforming growth factoru beta (TGF – beta). 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.: inzulinu podobného růstového faktoru IGF-1, popř.: snižují koncentraci vazebných proteinů pro tyto faktory. Rovněž se uvažuje o indukci apoptózy buněk (Petruželka – 2001).

4.2.2.3 ČISTÉ ANTIESTROGENY

Snižují intracelulární obsah ER např. prostřednictvím zkrácení poločasu jejich životnosti.

ICI 182, 780 (Faslodex = Fulvestrant)

Používá se k terapii metastazujícího (estrogen-dependentního) a na jinou léčbu rezistentního karcinomu prsu. Blokuje syntézu receptorového proteinu a omezuje též estrogeny vyvolanou indukce PR v nádorové tkáni. Blokuje i ER v endometriu (Lincová a kol. – 2007).

Chemickým složením je 7-alfa-alkylsulfanyl 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 (Petruželka - 2001).

Je antagonist ER bez agonistického účinku, kdy tyto receptory blokuje a degraduje. Účinnost byla prokázána v první, druhé i třetí linii hormonální terapie. Prokázána je efektivita u tamoxifen rezistentních nádorů. Tento lék nemá estrogenově agonistickou aktivitu na endometrium (Petruželka a kol. – 2007).

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

4.2.2.4 SELEKTIVNÍ MODULÁTORY ER (SERM)

Do této skupiny jsou zahrnovány především tamoxifen a léky s jemu podobným účinkem, které také mohou být v zahraniční literatuře označovány názvem analoga tamoxifenu.

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 sexuálního hormonu (sexuální hormon binding globulin), což dále snižuje koncentraci volných estrogenů (Adam a kol. – 2003).

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

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

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 ale 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 (Petruželka – 2001).

Arzoxifen (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 (Petruželka – 2001).

Toremifen (FARESTON)

Novější alternativa tamoxifenu, která dosud není v ČR registrována (Lincová a kol. – 2007).

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 tvorbu 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.

4.2.3 ANTIESTROGENNÍ LÉČBA POMOCÍ INHIBITORŮ AROMATÁZY A INHIBITORŮ SULFATÁZY

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).

Inhibitory aromatázy brání konverzi testosteronu na estradiol a androstendionu na estron v kůře nadledvin a ovariích. Používají se k léčbě hormonálně-dependentního karcinomu prsu, jehož buňky obsahují estrogenové receptory (Lincová a kol. – 2007).

Třetí generace inhibitorů aromatázy představuje nový přístup v hormonální terapii postmenopauzálních žen s ER+ karcinomem prsu. Je možné, že tato generace bude hrát v budoucnu významnou roli v chemoprevenci dalších estrogen dependentních nádorů, jakým je např. karcinom endometria. Dlouhodobé účinky estrogenové suprese u postmenopauzálních žen nejsou zatím prozkoumány. Tyto látky nemají nežádoucí účinky na endometrium (Mitwally a Casper – 2004).

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

generace	Nesteroidní	Steroidní
první	Aminoglutethimid	
druhá	Fadrozol	Formestan
třetí	Anastrozol Letrozol Vorozol	Exemestan

Z hlediska inhibice jiného enzymu tvořícího estrogenu lze uvést, že tibolon – lék progestinového typu (viz níže) tlumí zároveň aktivitu steroidní sulfatázy. Avšak u této víceúčinkové látky je současná možnost nepříznivého estrogenního vlivu na nádory.

4.2.4 PREVENCE A LÉČBA POMOCÍ PROGESTINŮ

Gestageny, nazývané též progestogeny nebo progestiny, jsou představovány jediným přirozeným gestagenem progesteronem. Všechny syntetické látky s afinitou a aktivitou na PR mají steroidní strukturu a pro odlišení od progesteronu, jsou zpravidla nazývány progestiny (Lincová a kol. – 2007).

Navázání gestagenů na PR snižuje syntézu ER a androgenních receptorů v periferních tkáních. Výsledkem je snížení koncentrace estrogenu vázaného v nádorové

tkáni. Progesterony se používají v léčbě endometriálního karcinomu a karcinomu prsu. Celková odpověď na léčbu progesterony se udává do 25 % v první linii a kolem 15 % v druhé linii u karcinomu prsu. 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 estrogenů. Tak by progestinová léčba mohla být chápána jako jedna z variant antiestrogenního principu. Ale dle experimentů in vitro má megestrol acetát přímý cytotoxický účinek na maligní buňky karcinomu prsu (Adam a kol. – 2003).

Medroxyprogesteron acetát (MPA)

Používá se jak u karcinomu prsu, tak u karcinomu dělohy (Adam a kol. – 2003).

4.2.4.1 ATYPICKÉ PROGESTINY

Tibolon

Tibolon je strukturálně příbuzný progestinům odvozeným z 19-nortestosteronu. Jeho aktivní metabolity 3-hydroxy-metabolity mají estrogení účinek, kdežto $\Delta 4$ – ketoizomer má účinek progestagenní a androgenní. Působí přímo na hormonální receptory a ovlivňuje aktivitu enzymatických procesů, které v cílových tkáních určují hladiny vlastních aktivních estrogenů. Tyto procesy jsou selektivní. To znamená, že v každé tkáni je upřednostňována tvorba jiného metabolitu. Také účinek na enzymatické procesy je rozdílný. Tibolon tlumí aktivitu sulfatázy. Inhibice sulfatázy (příspěvající k antiestrogennímu účinku) je silná v prsu, střední v endometriu a nulová v kosti (umožňující silný estrogení vliv).

Hydroxymetabolity působí na akutní klimakterický syndrom - snižuje návaly a pocení. Tibolon nepůsobí antiestrogenně (ve smyslu – proti ER) a neinhibuje aktivitu aromatázy, ale výrazně tlumí aktivitu sulfatázy. Nezvyšuje mamografickou denzitu,

kteřá je významným nezávislým rizikovým faktorem karcinomu prsu, nebo ji dokonce snižuje, díky redukci proliferace a stimulace apoptózy. V preklinických studiích tibolon zvyšuje diferenciaci buněk a stimuluje apoptózu normálních buněk prsu. V experimentech s potkany je schopen omezit růst karcinomu indukovaného podáním kyseliny dimethylbenzoové, a při preventivním podání dokonce snížit počet vzniklých nádorů.

Vzhledem k těmto předpokládaným vlastnostem bylo velkým překvapením tvrzení studie Million Women Study (MWS), kde bylo tibolonu přisouzeno relativní riziko pro karcinom prsu 1,45. MWS zahrnuje 1084110 žen, které podstoupily screeningovou mamografii. Ve studii bylo jen 6 % žen užívajících tibolon a hodnocení zcela opomíjí skutečnost, že tibolon byl dosud předepisován právě ženám s vyšším rizikem karcinomu prsu. Jiná studie, sledující ještě větší soubor žen, přináší výrazně příznivější údaje. V této studii měl tibolon relativní riziko 0,86.

Studie THEBES (Tibolone Histology of the Endometrium and Brest Endpoints) v souboru 3 240 postmenopauzálních žen prokázala bezpečnost tibolonu pro endometrium. Její přesné výsledky budou teprve publikovány (Fait – 2007).

4.2.5 PROTILÁTKY PROTI HER-2/NEU

Z onkogenu HER-2/neu vzniká transmembránový protein p185^{HER-2}. Jde o receptor, jehož intracelulární část vykazuje 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 (její generikum je Herceptin), která blokuje receptor na zevní doméně.

Receptory a signály jimi zprostředkované lze účinně blokovat nejen na zevní doméně 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).

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).

4.2.6 I., II., III. LINIE LÉČBY

Do první linie léčby karcinomů prsu se před tamoxifen 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).

4.3 ÚDAJE Z ČESKÝCH ČASOPISŮ V JINÝCH PŘEDEVŠÍM DIPLOMOVÝCH PRACÍCH NAŠÍ KATEDRY

4.3.1 VÝZNAM LABORATORNÍHO STANOVENÍ ER A PR PRO LÉČBU NÁDORU PRSU

V českých časopisových pracích se o rakovině dělohy píše velmi okrajově a proto se vypsane údaje týkají spíše rakoviny prsu. V práci publikované v roce 1997 Žaloudík a kol. zdůrazňoval před 10 lety, že: S ohledem na klíčovou roli estrogení stimulace hormonálně dependentních nádorů, lze pokládat stav používání antihormonální terapie za neuspokojivý, zejména u mladých žen (Žaloudík a kol.-1997, Prokopová 2001). Jelikož se to týkalo především karcinomů prsu, domníváme se, že v případě karcinomů dělohy (méně prostudovaných z hlediska receptorů) je takto neuspokojivá situace i nyní.

U nás byla kolem roku 1997 antihormonální terapie karcinomu prsu 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, Prokopová 2001).

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, Prokopová 2001).

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, Prokopová 2001).

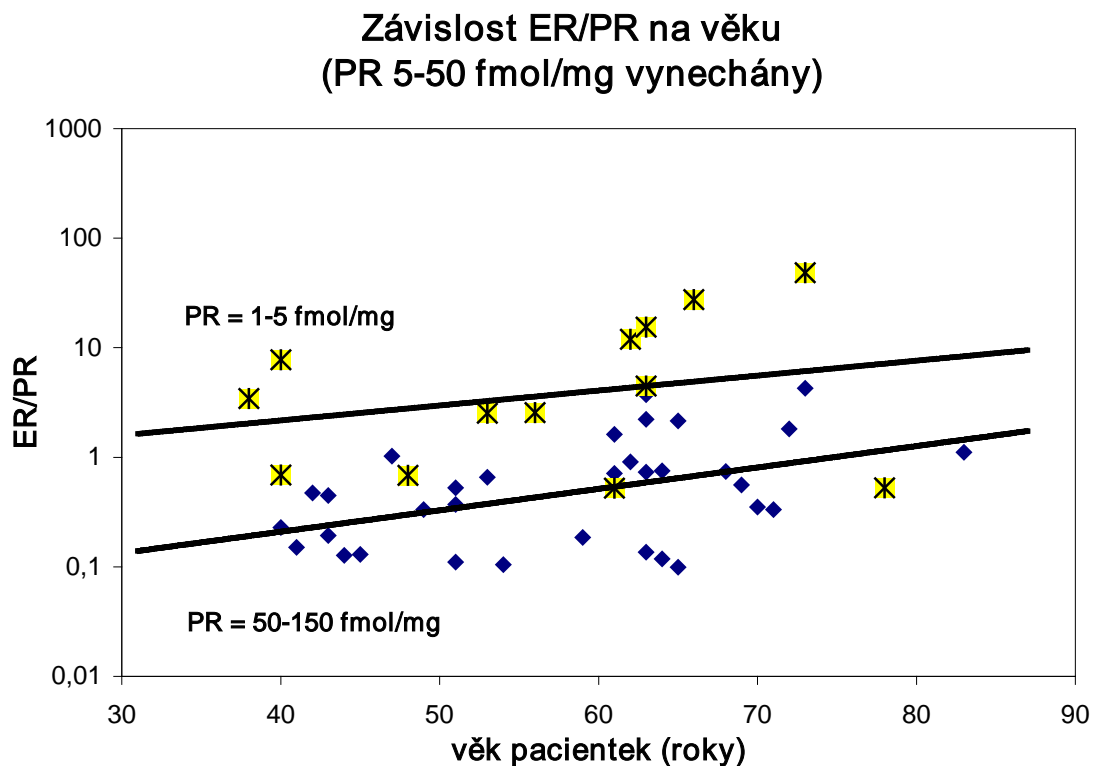
Žaloudík-1999 zdůrazňuje, že díky mnohým regulačním schopnostem různých markerů nádoru, je třeba získávat více informací o každém jednotlivém nádoru se zahrnutím řady markerů, včetně exprese řady onkogenů, abychom byli schopni racionálně cílit léčbu i stratifikovat nemocné. Uvádí také zajímavý poznatek, 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 (Žaloudík-1999, Prokopová 2001).

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, Prokopová 2001).

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 citovala mnohé práce popisující např., že autoři převážně ignorují věkové rozdíly ER z hlediska rozhraní po pozitivitu a negativitu.

Tyto informace použil Dr. Hochmann nejprve ve dvou publikacích v roce 1999 (Vliv věku na množství ER v karcinomech prsu, Diagnostické využití poměru PR ku ER v karcinomech mléčné žlázy). Třetí publikace použila tytéž výsledky při rozvíjení předchozí práce a práce Strnada a spol. (Hochmann 2007). Následující obrázek z ní dokumentuje, že i u pacientek s vysokými PR jsou takové, u nichž je poměr ER/PR vyšší než adekvátní (horní část oblasti plných čtverečků). Ale takovýto typ převahy ER

nad PR nelze odhalit, pokud soubor pacientek není rozčleněn na podskupiny s podobným PR. Samotný výpočet ER/PR je v tom případě nedostačující.



4.3.2 ČESKÁ PRACOVNÍŠTĚ VYHODNOCUJÍCÍ ER A PR V DĚLOZE

Petřlová a kol. (2004) popisovali vliv patologických procesů endometria na receptory. Nižší hladina ER byla prokázána v endometrióze v porovnání s endometriem žen s endometriózou (endometrióza je chybným vývojem zaviněná přítomnost endometria např. ve stěně střeva, v takovém případě dochází k menstruaci do střeva).

Méně ER se nacházelo v atrofickém endometriu, v metaplázii (přeměna v epitel jiného typu), adenomyóze (adenomyóza je nález endometria mezi svalovými buňkami ve stěně dělohy) a v obou skupinách eutopických endometrií v sekreční fázi cyklu, kde vykazovaly receptory nerovnoměrné rozložení a ve stromatu vzdálenějším od žlázek endometriózy.

V prosté a komplexní hyperplázii bez buněčných atypií bylo prokázáno více ER i PR než v hyperplázii s atypii, která je již prekancerózou karcinomu endometria.

Tomu by odpovídala skutečnost, že tyto tkáně již mají vlastní regulaci a že množství ER α a PR klesá se stoupajícím gradem (histologickým stupněm) tumoru endometria.

V eutopickém endometriu a v adenomyóze bylo detekováno v proliferační fázi cyklu vyšší množství ER a PR než ve fázi sekreční. Nižší množství ER a PR, nalezené v obou skupinách eutopických endometrií v sekreční fázi cyklu naznačuje, že jde o negativní zpětnou vazbu při fyziologicky vyšší hladině estrogenů a o stimulaci endometria progesteronem žlutého tělíska sekreční fázi cyklu.

V endometrióze bylo nejvíce PR okolo ovulace, ER na začátku a konci cyklu, což svědčilo pro jinou regulaci endometria e endometriózy.

U eutopického endometria v pozdně sekreční fázi až ve fázi časně decidualizace bylo množství receptorů nižší (Petrlová a kol. 2004, Hirmerová 2006).

4.4 ZAHRANIČNÍ LITERÁRNÍ ÚDAJE Z JINÝCH PŘEDEVŠÍM DIPLOMOVÝCH PRACÍ ŠKOLICÍHO PRACOVIŠTĚ

4.4.1 KARCINOMY PRSU – LÉČBA A PŘEŽITÍ

4.4.1.1 ER A PR ANTIESTROGENNÍ LÉČBA

Nejprve jsou uvedeny informace o počtu terapeutických odpovědí a pak pouze o použití léčby – při jakých koncentracích receptorů.

Přítomnost ER a PR je spojena s odpovědí na endokrinní terapii karcinomu prsu přibližně u 70-80 % pacientek (Nikolic-Vukosavljevic a kol.-1992 citoval z Mc Gruire a kol.-1975, Prokopová 2001).

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, Prokopová 2001).

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, Prokopová 2001).

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, Prokopová 2001).

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, Prokopová 2001).

Postmenopauzálním pacientkám byl podáván toremifen (antiestrogen), pokud nádor jejich prsu byl ER+ (s koncentrací ER > 10 fmol/mg bílkovin) (Ellmén a kol. 2000, Prokopová 2001).

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, Prokopová 2001).

Pacientky s nádory prsu 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+ (Bernoux a kol.-1998 citoval z Foekens a kol.-1995, Prokopová 2001).

4.4.1.2 ER A PR A GESTAGENOVÁ LÉČBA

Rakovina prsu je částečně hormonálně závislá, a proto odpovídá na antiestrogenní působení pomocí progesteronu, syntetických progestinů nebo syntetických antiestrogenních látek jako je tamoxifen (Saygili a kol.-1998, Prokopová 2001).

Sellman-1998 prosazuje u nádorů prsu léčbu progesteronem přednostně před tamoxifenem (Prokopová 2001).

4.4.1.3 VLIV VĚKU NA PŘEŽITÍ

Pozorované desetileté přežití po operaci karcinomu prsu postupně klesalo od 71 % pro věk ≤ 39 let k 57 % pro věk ≥ 80 let...Horší prognóza starších patientek byla spíše ve vztahu k riziku smrti z jiných příčin než vlivem rozdílného maligního potenciálu nádoru (Barchielli a kol.-2000, Prokopová 2001).

Skupina premenopauzálních žen se středním obsahem ER (10-99 fmol/mg bílkovin) vykazala signifikantně lepší přežití v porovnání s postmenopauzálními patientkami s obdobnými ER. Tento rozdíl ale nebyl pozorován mezi premenopauzálními a postmenopauzálními patientkami s ER- nebo vysokými hodnotami (> 100 fmol/mg bílkovin) (Raabe a kol.-1998, Prokopová 2001).

Z patientek mladších padesáti let přežilo po dobu pěti let o 10 % více oproti patientkám starších padesáti let (Seshadri a kol.-1997, Prokopová 2001).

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, Prokopová 2001).

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, Prokopová 2001).

Autoři v této kapitole se jednoznačně neshodují v tom, zda je pro přežití pacientky lepší nízký či vysoký věk. Záleží na hodnotách ER, zda se jedná o pacientku postmenopauzální či premenopauzální a na celkovém stavu pacientky. Z těchto citací také není zřejmé, zda nebyly rozdíly mezi autory ve způsobu terapie.

4.4.2 NÁDORY DĚLOHY - VLIVY PŮSOBÍCÍ NA ER A PR

V této kapitole shrnuji především bakalářskou práci Evy Hirmerové (2006), která se zabývala vlivem okolního prostředí na koncentraci ER a PR v děloze a v jejích nádorech a některé informace jsem čerpala i z bakalářské práce Šárky Hořčíčkové (2007).

4.4.2.1 VLIV DIFERENCIACE NA ER A PR

V práci Hirmerové – Wilson a kol. (1980) zjistili, že koncentrace cytoplazmatického ER a PR v leiomyomu byla vyšší než v myometriu a nižší než v endometriu. Benassayag a kol. (1999) se též zajímali o změny ER v leiomyomech a zjistili, že se jejich koncentrace u některého leiomyomu zvyšuje. Další čtyři autoři (Saito 1987, Orejuela a kol. 2005, Neumannova a kol. 1983, O'Toole a kol. 2005, Nunobiki a kol. 2003) se shodují na tom, že hladiny ER a PR v endometriálním karcinomu jsou nižší než v endometriu.

4.4.2.2 VLIV MENSTRUAČNÍHO CYKLU NA ER A PR

Podle prací, které Hirmerová našla, lze usoudit, že menstruační cyklus má veliký vliv na hladinu steroidních receptorů endometria. Mnoho autorů se shoduje

s názorem, že hladina steroidních receptorů je vyšší v proliferační fázi díky snížené hladině hormonu estrogenu na začátku této fáze. V sekreční fázi je naopak hladina receptorů snížena. Buňky pod vlivem vysoké hladiny estrogenu snižují koncentraci receptorů, aby nebyly přehlceny signálem. Chrapusta a kol. (1999) hodnotil stav ER a PR v myometriu a v leiomyomech ovariálního cyklu. Hladina ER i PR byla ve folikulární fázi vyšší než v luteální (Hirmerová 2006).

Jiang a kol. (2002) uvádí, že exprese PR a ER byla během proliferační fáze nižší v endometriotických buňkách než v buňkách endometriálních. V pozdní sekreční fázi byla exprese steroidních receptorů v endometriotických buňkách znatelně vyšší než v endometriálních. Důvodem, proč není exprese ER a PR shodná v endometriálních a endometrioidních buňkách, může být, že endometriotické buňky nejsou ovlivňovány steroidními hormony tak silně jako endometriální (Jiang a kol. – 2002, Hořčíčková 2007).

Mylonas a kol. (2005) zjistili, že ER α , ER β a PR se snižují v normálním žláзовém epitelu od proliferační do pozdní sekreční fáze endometriálního cyklu (Mylonas a kol. – 2005, Hořčíčková 2007).

4.4.2.3 VLIV VĚKU NA ER A PR

Hirmerová (2006) uvedla, že vliv věku na ER a PR hodnotilo v případě dělohy a jejích nádorů jen málo prací a ne všechny studie se shodují v názoru, jak věk ovlivňuje hladinu receptorů. Zřejmě s věkem se hladina receptorů v děloze snižuje. To by mohlo být způsobeno tím, že pokles hormonů po menopauze udělá z funkční děložní tkáň (především ze sliznice) chudou nefunkční - totálně odlišnou tkáň a do značné míry tedy i bezreceptorovou tkáň. U prsu platí jiný princip. U něho je pokles hormonů vlivem věku kompenzován vzestupem receptorů.

4.4.2.4 VLIV CHEMICKÝCH LÁTEK NA ER A PR

Hirmerová ve své práci popisuje vliv estradiolu na jaderné i cytoplazmatické ER při pokusech na samicích potkanů. Podle práce Jordan a kol. (1997) se po podání estradiolu rapidně snížilo množství cytoplazmatických ER. Koncentrace jaderných ER se díky tomuto cytoplazmatickému snížení zvýšila jen nepatrně. Dále zkoumali vliv

tamoxifenu a zjistili, že podání tamoxifenu vytvořilo dávkově závislé snižování koncentrací cytoplazmatického ER. Stejného efektu si všimli Rowsby a kol. (1978) u estrogenového trifenyletylenu ICI 47 699 a ICI 3188. Avšak zvýšení dávky mělo za následek zvýšení koncentrace ER uvnitř jádra. Saygili a kol. (1998) se zabývali vlivem danazolu a triptorelinu na ER v potkaním endometriu. Koncentrace ER se zvýšila.

5. ÚDAJE ZE ZAHRANIČNÍ LITERATURY VYHLEDANÉ V RÁMCI TÉTO DIPLOMOVÉ PRÁCE

5.1 METODY VYHLEDÁVÁNÍ DAT

Pro zpracování rešeršní části diplomové 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 therapy, 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 diplomové práci uvést v přesném znění i za cenu toho, že tak naše práce místy může působit dojmem stylistické neobratnosti.

5.2 PROGNÓZA BEZ LÉČBY A VLIV KONCENTRACE RECEPTORŮ

5.2.1 PROGNÓZA RAKOVINY ENDOMETRIA

ER byly imunocytochemicky zkoumány v karcinomu endometria. Ve více než šedesáti případech zmrazených tkání bylo zkoumáno ER a PR navíc biochemickými způsoby. 71 % endometriálních karcinomů byly ER imunocytochemicky (ERICA)-pozitivní a 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).

Estrogenový receptor beta (ER β) má pět izoforem karboxylového konce (C-terminálních) odvozených z alternativního splicingu. ER β 1 je divoký-typ receptoru, naopak ER β 2/ β cx postrádá aktivační funkci (AF)-2 jádra, podstatnou pro ligand dependentní transkripční aktivaci a tak se chová jako dominantně negativní receptor, který ovlivňuje funkce ER α . Cílem této studie bylo analyzovat expresi ER β 1 a ER β 2/ β cx isoformem v nonneoplastické děložní sliznici a endometrioidním karcinomu.

Studie byla provedena na vzorcích proliferujících endometrií, sekrečních endometrií, jednoduchých hyperplazií (bez atypie), a endometrioidních karcinomů. Transkript a proteinové úrovně byly určeny semikvantivní reverzní transkriptázovou metodou PCR a imunohistochemicky. Pro odhalení ER β 2/ β cx proteinu, byla získána polyklonální protilátka k jeho jedinečnému C-konci charakterizována a použita v imunohistochemii.

Tyto dvě isoformy ER β jsou exprimovány v proliferační a sekreční fázi děložní sliznice bez významných změn ve svých vzájemných poměrech. Hodnoty ER β 1 isoformy byly v porovnání s hodnotami ER β 2 nižší ve všech studovaných skupinách.

Expres ER β 2/ β cx byla snížena u endometrioidního karcinomu v porovnání s proliferujícím endometriem (P < 0.01). Statisticky významné snížení ER β 2/ER β cx transkriptu bylo pozorované s vyšším stupněm nádoru (P = 0.041). Expres PR nebyla ovlivněna žádnou ER β isoformou, což bylo sledováno logistickou regresní analýzou ve všech skupinách. Současná expres ER β 2/ β cx s ER β neovlivnila výsledky regresní analýzy u PR.

Výsledkem této studie je to, že v lidském endometriu je významná expres isoformy ER β 2/ β cx a změny v jejích úrovních by mohly být zapojeny do progresu karcinomu endometria (Chakravarty a kol. – 2007).

5.2.2 PROGNOZA NÁDORU DĚLOŽNÍHO KRČKU

Stav ER nekoreloval s bezrecidivovou dobou přežití. Barvení PR bylo pozitivní u 12 pacientek (19 %). Délka bezrecidivového přežití PR+ pacientek byla významně vyšší než u PR- pacientek. Lepší přežití bylo způsobeno menší lokální rekurencí (=

menším návratem choroby v místě původního nádoru) 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 nebylo ovlivněno receptorovým stavem nebo receptorovou koncentrací v karcinomu (Martin a kol. – 1986).

5.3 Vliv antiestrogenové léčby na nádory dělohy

5.3.1 Antiestrogenová léčba zaměřená na receptory

5.3.1.1 Problémy tamoxifenové léčby – vznik nádorů vlivem tamoxifenu

Etiologie endometriálních neoplázií, jejichž vznik byl spojen s tamoxifenem, nebyla vysvětlena (podle údajů práce 12 let staré). 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 estrogení sloučenina, která se váže jen s nízkou afinitou. Rizikem zůstává rozvoj minimálně invazivních lézí nízkého-stupně, které by v případě svého vzniku měly příznivou prognózu (Barakat - 1996).

5.3.1.2 Exprese ER a PR v patologických útvarech způsobených tamoxifenovou léčbou

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 estrogenů (kontrolní skupina 1) a neléčené estrogenovou terapií (kontrolní skupina 2).

Celková žlázo­vá a stromální exprese ER v benigní děložní hyperplazii a v benigním děložním polypu byla významně vyšší v kontrolní skupině 1 a 2 než ty, které byly získány ze studované skupiny. Celková žlázo­vá a stromální exprese PR byla téměř stejná ve třech těchto skupinách. Nebyla zde žádná korelace mezi dobou léčby tamoxifenem a přítomností ER a PR.

Významně nižší exprese ER v nejbenignějších patologických útvarech endometria, získaných od postmenopauzálních pacientek léčených tamoxifenem, může podporovat hypotézu o slabém, estrogenu podobném účinku tamoxifenu na endometrium v menopauze. (Cohen a kol. – 1997).

Cílem další práce bylo stanovit přítomnost ER a PR nejen v abnormálním, ale i v normálním endometriu - opět u postmenopauzálních žen s rakovinou prsu, které byly léčeny tamoxifenem. Vzorky pocházely ze 40 pacientek, které dostávaly denně 20-40 mg tamoxifenu po dobu minimálně 3 měsíců. Pro srovnání bylo také studováno normální endometrium u 20 pacientek, které nedostávaly tamoxifen (11 premenopauzálních, 9 postmenopauzálních).

Ve skupině pacientek dostávajících tamoxifen, byly detekovány ER a PR v jádrech žlázo­vých buněk ve 24 z 24 případů endometriální atrofie, v 8 z 8 endometriálních polypů, ve 4 ze 4 adenomatózní hyperplazie endometria a v 4 ze 4 dobře diferencovaných endometroidních adenokarcinomů. Z 11 endometrií u premenopauzálních pacientek, které nepřijímaly tamoxifen, 8 případů byly ER+/PR+, 1 byla ER+/PR-, 1 byla ER-/PR+. Mezi 9 postmenopauzálními endometrii u žen, které nepřijímaly tamoxifen, 6 bylo ER+/PR+, 1 bylo ER+/PR- a 2 byly ER-/PR-.

Vlivem tamoxifenu tedy došlo k expresi jak ER tak PR. Shodné nálezy exprese ER a PR v endometriu u postmenopauzálních žen, které dostávaly tamoxifen podporují hypotézu o estrogenovém efektu, který vyvolal tamoxifen na buňky endometria. V prevenci tamoxifenem-indukované abnormální proliferace endometria by mohla být prospěšná progestinová terapie (Kommos a kol. – 1998).

5.3.1.3 POSOUZENÍ VÝZNAMU ER NA PROGNÓZU DĚLOŽNÍCH LÉZÍ A JEJICH OVLIVNĚNÍ TAMOXIFENEM A PODOBNÝMI LÁTKAMI

Satyaswaroop a kol. - 1984 transplantovali linie endometriálních karcinomů, pozitivních na ER a PR do „holých“ myši (kmen myši, vyznačující se snadným přijetím transplantátu a mající sníženou transplantační imunitu, neboť nemají brzlík) a zhodnotili efekt tamoxifenu a 17 beta-estradiolu na růst nádorů. 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. Koncentrace PR v nádorech byla zvýšena v reakci na ovlivnění tamoxifenem.

Tyto studie ukazují, že souvislé krátkodobé podávání tamoxifenu „holým“ myším mělo za následek podobný efekt na karcinom endometria jako estrogeny. Autoři uvádějí: Jestliže vyjdeme ze zjištění, že tamoxifen indukuje funkční PR, předpovídáme, že karcinomy endometria, pozitivní na steroidní receptory, mohou vykazovat větší rychlost reakce na kombinované dlouhodobé podávání tamoxifenu a progestinu (Satyaswaroop a kol. – 1984).

Tamoxifen ukázal, že podporuje růst lidských endometriálních tumorů, implantovaných do bezbrzlíkových myši, což bylo sdružené s dvojnásobným až trojnásobným zvětšením endometriálního nádoru. Toremifen a tamoxifen mají stejný efekt v modelech, použitých v této práci o rakovině 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 adjuvantní lék = proti buňkám, které se nepodařilo odstranit operací nebo ozařováním 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)

není vhodný pro léčbu nádorů dělohy. V prvním abstraktu však šlo o nepříznivý účinek tamoxifenu, konkrétně na ER(+) a PR(+) nádorové buňky.

5.3.1.4 DALŠÍ NÁVRHY 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).

Mnohacentrická, prospektivně randomizovaná kontrolovaná studie adjuvantní endokrinní léčby medroxyprogesteron acetátem (MPA) nebo tamoxifinem ve stupni I a II endometriálních karcinomů nedokázala zjistit rozdíly v počtech pacientek z hlediska bezchorobového intervalu (= od makroskopicky úspěšného vyoperování nádoru do objevení se prvních metastáz) a v počtech pacientek z hlediska celkového přežití pro tamoxifenovou skupinu srovnávanou s kontrolou nebo MPA skupinou. Nicméně, celkový počet pacientek v klinické studii (n = 388) se zdá příliš nízký ve vztahu k příznivé prognóze počátečního údobí choroby a nízké celkové odpovědi tamoxifenu, který v této situaci dosahoval kolem 10 %. Ve výše uvedené studii tamoxifen vykazoval jen skromnou aktivitu, která vedla autory k závěru, že výsledky po tamoxifenu neospravedlní jeho další výzkum jako jednotlivého agens (= nekombinovaného s jiným lékem) ale možná jako následné použití tamoxifenu a progesteronového agens (Münstedt a kol. – 2004).

5.3.1.5 DRUHÁ FÁZE ZKOUŠENÍ ARZOXIFENU

K vybrání pro popisovanou II. fázi zkoušení léku byly vhodné pacientky se zřetelným recidivujícím nebo pokročilým endometriálním karcinomem neschopné reagovat na léčebné terapie, jestliže byly u primárních tumorů nebo recidivujících tumorů ER+ nebo PR+. Jestliže stav receptoru nemohl být určen, pacientky s dobře nebo téměř dobře diferencovaným endometriálním karcinomem byly také uznány jako vhodné, aby na nich byl zkoušen tento lék.

Pro klinické ověřování léku zkoušeného v této studii nebyly vybrány pacientky s předchozím použitím záchranné chemoterapie; nicméně, předchozí použití progestagenů bylo přípustné a pacientky byly stratifikovány (= hodnoceny jako zvláštní skupina) podle toho, zda byly nebo nebyly exponovány progestagenu. Stanovení účinnosti bylo založeno na četnosti kompletní a částečné odezvy.

V pokusu bylo 34 pacientek. Třicet pacientek bylo definováno jako citlivé na progestagen, a 4 pacientky jako necitlivé na progestagen. 26 pacientek bylo ER+ a 22 bylo PR+.

Se střední dobou odezvy 13,9 měsíce na léčbu pomocí arzoxifenu odpovídalo 9 z 29 pacientek. Všechny 9 odpovědi byly ze skupiny na progestogen citlivých pacientek. Hormonální terapie pomocí progestagenů byla tradičně podporována z důvodu jejího snadného podání a příznivého toxického profilu; nicméně, hormony působily jen léčebnou odpověď s krátkým trváním.

Z první generace SERM např. tamoxifen měl smíšenou estrogenovou agonistickou a antagonistickou aktivitu, zatímco druhá generace SERM např. raloxifen měla více selektivního estrogenového antagonismu. LY353381 (arzoxifen) je 3 generace SERM. Je silný antagonist estrogenu v prsních a děložních tkáních, s rozšířenou biologickou dostupností a anti-estrogenovou aktivitou ve srovnání s raloxifenem.

Současná studie demonstruje aktivitu arzoxifenu u pacientek s ER/PR pozitivním karcinomem endometria. 31 %ní poměr klinické odpovědi a 37,9 %ní poměr klinického zlepšení jsou srovnatelné nebo lepší než historické kontroly s použitím samotných progestagenů nebo progestagenu plus tamoxifenu (McMeekin a kol. – 2003).

5.3.1.6 TOXICITA ANTIESTROGENŮ

U tamoxifenu byla prokázána genotoxicita v několika studiích. Ta působí neplánovanou syntézu DNA v potkaních hepatocytech a vznik mikrojader v MCL-5 buněkách in vitro (Hirsimaki a kol. – 2002).

MCL-5 tato buněčná linie je transferována plazminem, kódujícím epoxidovou hydrolázu a čtyři cytochromové monooxygenázy založené na P450 (Sasaki a kol. – 1999).

Tamoxifen také navozuje aneuploidní změny v potkaních játrech in vivo a chromozomální aberace a vznik mikrojader v myší kostní dřeni. Toremifen také prokázal genotoxicitu, ale v nižším rozsahu, indukci mikrojader v buňkách MCL-5 in vitro a indukci aneuploidních změn v potkaních játrech in vivo. Tamoxifen prokázal hepatokarcinogenitu pro potkany v nejméně čtyř nezávislých dlouhodobých studiích. Iniclace nádorů u potkanů je výsledek elektrofilní metabolické aktivace pomocí izoenzymů cytochromu (typu) P450 na elektrofilny, které se nevratně váží na DNA. U jiných antiestrogenů nebylo prokázáno, že jsou karcinogenní na hlodavcích.

Po srovnání dostupných dat, Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny uzavřela problematiku tím, že o tamoxifenu jsou dostatečné důkazy, že je karcinogenem I. Třídy pro člověka. Dosud není jasné, zda tvorba děložního karcinomu je výsledkem genetického mechanismu, analogického tomu, který byl pozorován u jater potkanů nebo kvůli estrogenově agonistickému účinku tamoxifenu. Nicméně u jiných antiestrogenů s podobným vlastním estrogenovým potencionálem nebylo prokázáno, že jsou karcinogenní u lidí (Hirsimaki a kol. – 2002) (viz vyvolání karcinomů dělohy u pacientek s tamoxifenovou léčbou).

5.3.2 ANTIESTROGENNÍ TERAPIE JINDE NEŽ NA ER

5.3.2.1 ANTIESTROGENNÍ TERAPIE POMOCÍ INHIBITORŮ AROMATÁZY

Sasano a kol. (1999) se zabývali efekty inhibitorů aromatázy na patobiologii lidského karcinomu prsu, endometria a vaječnicků.

5 z 15 karcinomů endometria a 4 z 9 karcinomů vaječnicků vykazovalo snížený příjem 3H-thymidinu nebo index značení Ki-67 (= % buněk značených pomocí Ki-67) po ovlivnění pomocí 14 α -hydroxy-4-androsten-3,6,17-trionu (NKS01). Ty karcinomy vaječnicků, které byly citlivé na tento lék, byly spojeny s vyšší expresí aromatázy a ER α ve srovnání s jinými případy. Ale toto nebylo pozorováno u karcinomu endometria. V případech karcinomů vaječnicků a endometria nebyly pozorovány změny v expresi ER a aromatázy před a po ovlivnění pomocí NKS01.

Tyto výsledky ukazují, že inhibitory aromatázy mohou účinkovat na lidskou prsní tkáň a na další karcinomy pomocí poklesu proliferace a vzestupu apoptózy, možná beze změny stavu ER (Sasano a kol. – 1999).

5.3.2.2 ANTIESTROGENNÍ VLIV INHIBICE STEROIDNÍ SULFATÁZY

Steroidní sulfatáza hydrolyzuje biologicky neúčinné estrogenové sulfáty na aktivní estrogeny, kdežto estrogen sulfotransferáza naopak sulfonuje estrogeny na sulfáty estrogenů. Byla zde zjištěna významná korelace mezi poměrem steroidní sulfatáza / estrogen sulfotransferázou a klinickými výsledky pacientek. Jestliže slovo „korelace“ lze v tomto kontextu chápat tak, že jde např. o přímou úměrnost mezi tímto poměrem a klinickými výsledky – tedy o stabilní poměr klinických výsledků - ku poměru sulfatáza / transferáza, potom – z hlediska možnosti výjimek z této korelace – autoři uvádějí: Nebyly žádné (statisticky) významné rozdíly poměru mezi steroidní sulfatázou / estrogen sulfotransferázou a estrogenovým receptorem, progesteronovým receptorem, Ki-67, histologickým stupněm, nebo klinickými výsledky pacientek. Výsledky studie demonstrovaly, že zvýšená steroidní sulfatáza a snížená estrogen sulfotransferáza u lidských endometrialních karcinomů může mít za následek zvýšenou dostupnost biologicky aktivních estrogenů a ty mohou mít vztah k estrogenově závislým biologickým rysům karcinomu (Utsunomiya a kol. – 2004).

5.3.2.3 ANTIESTROGENNÍ VLIV INHIBICE SYNTÉZY MASTNÝCH KYSELIN

Analýza mechanismů, kterými s karcinomem spojená zvýšená lipogeneze a její inhibice mění signalizování E2/ER, přinesla poznatek, že syntetáza mastných kyselin (FASN), jakožto enzym katalyzující koncové stupně v de novo biosyntéze dlouhých řetězců mastných kyselin, moduluje rozdílně citlivost rakovinových buněk prsu a endometria k E2 stimulované transkripční aktivaci pomocí ER a dále moduluje E2-dependentní růst a přežití buněk:

1. Signalizace ER

V buňkách rakoviny prsu - farmakologická inhibice aktivity FASN dramaticky zvýšila transkripci řízenou pomocí ER a stimulovanou estrogenem E2.

Obdobně, interferenční ribonukleovou kyselinou (RNAi – tlumí transkripci vybraného genu, v tomto případě je to FASN gen) zprostředkované „umlčení“ exprese FASN genů, drasticky snížilo množství estrogenu E2 požadované pro optimální aktivaci transkripce pomocí ER – také v buňkách rakoviny prsu (tedy opět zvýšení E2 stimulované transkripce – jiným mechanismem).

V buňkách adenokarcinomu endometria naopak, farmakologická a RNAi-indukovaná inhibice FASN fungovala jako antagonist estrogenu (E2) a tamoxifenově dependentní transkripční aktivity.

2. Tvorba ER

Farmakologická a RNAi-indukovaná inhibice FASN synergicky zvýšila E2-zprostředkované regulační snížení exprese ER proteinu a jeho mRNA v buňkách rakoviny prsu. Kdežto u karcinomů endometria specifická blokáda FASN měla za následek regulační snížení exprese ER stimulované pomocí E2 (snížení tvorby ER).

3. Apoptóza

Inhibice FASN snížila buněčnou proliferaci a buněčnou životaschopnost podporováním apoptózy v hormonálně-dependentních buňkách rakoviny prsu a endometria.

Z klinické perspektivy, se autoři domnívají, že chemicky stálé inhibitory FASN nebo buněčně selektivní systémy, schopné dodat RNAi zaměřenou na FASN gen, demonstrují systémové protirakovinové účinky efektů inhibice FASN in vivo. Velmi zajímavé by proto byly další preklinické studie pro charakterizování jejich účinku proti rakovině prsu. Specifická blokáda FASN aktivity by mohla poskytnout ochranné prostředky proti rakovině endometria vyvolané tamoxifenovou terapií rakoviny prsu (Lupu a Menendez – 2006).

5.4 PROGESTINOVÁ TERAPIE

Kombinace estrogenu a progestinu v hormonální substituční terapii (HRT) zvyšuje výskyt rakoviny prsu, ale snižuje riziko rakoviny endometria u pacientek, které byly z nějakého důvodu léčeny samotným estrogenem (Sadarangani a kol. – 2005).

Aby byla uskutečněna prevence rakoviny u menopauzálních a postmenopauzálních žen, které dlouhodobě užívají estrogenovou substituční terapii (léčba menopauzálních symptomů, osteoporózy atd.), měla by být tato terapie doplněna střídavou aplikací gestagenů. Riziko endometriálních karcinomů může být významně redukováno dlouhodobou progestinovou terapií každý měsíc (po 10 dnů), samotnou nebo v kombinaci s estrogenem. Protože o progestinech je známo, že působí jako kofaktory kancerogeneze v karcinomu prsu a děložním krčku, je lépe takové koncepty interpretovat opatrně (Münstedt a kol. – 2004).

Hodnota ER a PR v predikci senzitivity nádoru endometria na progestinovou terapii je klinicky zajímavá. Mnohé klinické pokusy ukazují, že při detekci nerespondérek = těch které nereagovaly na progestinovou terapii dávaly výsledky ER a PR (navzájem) podobné informace s přesností okolo 90 %. Při identifikaci respondérek progestinové terapie = těch, které reagovaly na progestinovou terapii se pozitivní výsledky PR jeví 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. Ať bylo použito, ligandové biochemické vazebné techniky nebo imunohistochemické stanovení PR se zdá, že jsou obě doporučitelné pro klinické cíle (Kauppila – 1989).

5.4.1 FUNKČNÍ ROZDÍLY LIDSKÉHO PRA A PRB NA GENOVOU EXPRESI

Byly vykultivovány dvě nové buněčné linie rakoviny endometria. Jedna exprimující hPRA a jedna exprimující hPRB (zkratka „h“ znamená, že jde o lidský PR)

Jiné buňky (Ishikawova buněčná linie hPR – negativní) byly stabilně transfekovány buď pomocí hPRA nebo hPRB cDNA (z jedné z předchozích dvou linií).

Antiproliferativní účinky progesteronu na buňky lidské rakoviny endometria mohly být pozorovány pouze v buněčné linii, exprimující transfekovaný 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 diagnostikovat, že endometriální nádory jsou špatně diferencované a že nebudou reagovat na progestinovou terapii (Kumar a kol. 1998).

Pokles PRB vedl k vývoji špatně diferencovaných tumorů endometria, letální formy rakoviny. Progesteron indukoval cyklin-dependentní kinázové inhibitory - proteiny 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 (Dai 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 expimovaly obě izoformy (PR) v podobných koncentracích. Expese pouze jedné izoformy PR byla v endometriálních nádorech častá, což ukazuje, že snížení stupně exprese PR, pozorované v těchto karcinomech, vzniká ze ztráty jedné izoformy PR. Expese pouze jedné izoformy PR byla sdružena s vyšším klinickým stupněm, což ukazuje na vztah mezi ztrátou exprese izoformy PR a charakteristickými rysy horší prognózy. Přerušení relativní exprese izoformy PR 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).

5.4.2 MOŽNOST VYUŽITÍ GENOVÉHO INŽENÝRSTVÍ PRO PROGESTINOVOU 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 buňkách rakoviny endometria, které jsou rezistentní na progestinovou terapii, byla adenovirem indukována exprese PRA a B a tím obnovena progestinová kontrola proliferačních buněk rakoviny endometria (Dai a kol. - 2001).

5.4.3 ESTROGENOVÉ A PROGESTERONOVÉ ÚČINKY TIBOLONU

Data ze studie milionu žen napovídají, že tibolon zvyšuje riziko jak rakoviny prsu tak endometria. Transvaginální sonografie demonstrovala, že u postmenopauzálních žen, které byly léčeny tibolonem, se zobrazilo tenčí endometrium než v pozdní proliferační fázi, ale fenotyp byl charakteristický pro sekreční fázi. Tím jsou demonstrovány estrogenové a progestinové účinky tohoto SERM.

In vitro, tibolon účinkoval jako estrogen - v případě inhibiční regulace ER, a jako progesteron - v případě aktivační regulace Bcl-xl. Schéma regulace známých onkogenů v buňkách původem z prsu a endometria diktují opatrnost a bdělost v předepisování tibolonu a následném monitorování pacientky (Sadarangani a kol. - 2005).

5.5 PROTILÁTKY PROTI HER – 2/NEU

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

Karcinosarkom je smíšený nádor, který v případě dělohy se vyskytuje převážně v menopauze a má horší prognózu než adenokarcinom. Benignější varianta karcinosarkomu se nazývá adenokarcinom (Bednář a spol. 1984).

O dalším specifickém typu karcinomu dělohy podali zprávu jiní autoři: Nadměrná sekrece HER-2/neu je spojena s pokročilým chirurgickým stádiem serózního karcinomu dělohy a špatným přežitím. Tato data mohou být užitečná pro návod na klinickou léčbu pacientek se serózním karcinomem dělohy a může mít potenciální použití pro vývoj nových léčebných strategií (Diaz-Montes a kol. 2006).

Jelikož synonymum pro Her-2 je ErbB2, můžeme uvést ještě jednu práci, která je zaměřena na karcinomy čípku. Uvádí, že na základě výsledku exprese ErbB2 v karcinomech čípku se tyto karcinomy objevily jako nová indikace pro ErbB2 specificky směřované terapie nádorů (Kuesters a kol. 2006)

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.

6. DISKUSE

Česká časopisová literatura si všímá více antiestrogenů nejen u karcinomů prsu, ale i v případě karcinomů dělohy. Např. Fínek – 2002 uvádí, že u karcinomů dělohy 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 však byly odpovědi jen od 0 % do 13 % (Fínek-2002). 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 (a neúspěch v jiných pracích citovaných tímto českým autorem) tamoxifenu v případě dělohy, tak neúspěch kombinované terapie lze porovnávat s údaji zahraniční literatury, která v tomto případě není novější.

Zahraníční literatura si však častěji všímá závislosti léčby nádorů progesteronem na pozitivitě ER nebo PR. Kromě toho v ní můžeme nalézt analýzu dalších faktorů důležitých pro terapeutické posouzení.

6.1 PROGNÓZA BEZ LÉČBY A JEJÍ ZÁVISLOST NA ER A PR

Pertschuk a kol. 1996 zkoumali ER a PR cytochemicky v karcinomu endometria. Ženy s negativní ERICA zemřely čtyři krát pravděpodobněji na jejich nemoc, než když byly ERICA-pozitivní. V případě nádorů krčku, Suzuki a kol. (2000) zase našli příznivý vliv PR na přežití. Toto tvrzení je do jisté míry v souladu s učebnicovou literaturou, kde podle Chovance (2003) jsou endometriální karcinomy u starých žen nezávislé na estrogenech a mají horší prognózu.

Martin a kol. 1986 ale naopak zjistili, že celkové přežití u pacientek s karcinomem krčku nebylo ovlivněno receptorovým stavem (+ nebo -) nebo receptorovou koncentrací v karcinomu. K vyjasnění tohoto dilematu by tedy bylo vhodné zohlednit nejprve stáří pacientek. Podobně jako u karcinomu prsu se v této souvislosti posuzují pacientky premenopauzální odděleně od postmenopauzálních. Není ale vyloučeno, že karcinomy krčku se v tomto ohledu chovají jinak než endometriální

karcinomy. Ani v literatuře o nádorech prsu bez léčby však naše diplomantky nenašly jednotnost.

Kromě závislosti délky přežití na celkovém ER lze sledovat vliv poměru jednotlivých isoform ER na přežití. Chakravarty a kol. (2007) zjistili, že exprese ER β 2/ β cx byla u endometrioidního karcinomu snížena v porovnání s proliferujícím endometriem. Statisticky významné snížení ER β 2/ER β cx transkriptu bylo pozorované s vyšším stupněm nádoru. Přítomnost ER β 2/ β cx by tedy mohla mít příznivý prognostický význam.

6.2 VLIV ANTIESTROGENOVÉ LÉČBY NÁDORŮ DĚLOHY

6.2.1 ANTIESTROGENOVÁ TERAPIE POMOCÍ ANTIESTROGENŮ

6.2.1.1 PROBLÉMY ANTIESTROGENOVÉ TAMOXIFENOVÉ LÉČBY – VZNIK NÁDORŮ VLIVEM TAMOXIFENU

V mnoha pracích včetně českých, např. v článku Valíka a kol. (2001) bylo popsáno, že vlivem tamoxifenu, došlo k inhibici estrogen - dependentní proliferaci nádorů prsu. O rakovině dělohy se nezmiňuje. Ze zahraniční literatury se dozvídáme, že při léčbě tamoxifenem je zvýšené riziko rakoviny endometria.

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

I autoři Kommos a kol. (1998) sledovali vliv tamoxifenu na endometrium. Objevili shodné nálezy indukce tvorby jak ER tak PR v endometriu u postmenopauzálních žen, které dostávaly tamoxifen. Tamoxifen měl estrogenový efekt na buňky endometria. Usuzují, že v prevenci tamoxifenem-indukované abnormální proliferace endometria by mohla být prospěšná progestinová terapie.

Z abstraktu od Cohena a kol. (1997) lze usuzovat, že ve studovaných útvarech dělohy podávání tamoxifenu způsobilo významné snížení ER nikoliv vyhubením ER+ buněk nebo změnou jejich diferenciací, ale jenom regulací proti přehlcení E2/ER

signálem. Ale je to možné chápat i tak, že buňky s výše uvedenou indukcí ER např. hynou, kdežto pouze buňky s nižší expresí ER byly stimulovány k růstu a tak vytvořily studovaný nádor. Ale z pokusu na holých myších vyplývá naopak, že právě ER+ linie (Satyaswarop a kol 1984) byly stimulovány tamoxifenem k proliferaci.

6.2.1.1.1 Toxicita antiestrogenů

Studie autorů Hirsimaki a kol. (2002) byly prováděny na zvířatech, konkrétně na potkanech. U tamoxifenu se prokázala genotoxicita, hepatokarcinogenita, která může navodit aneuploidní změny v potkaních játrech in vivo a chromozomální aberace a vznik mikrojader u myší v kostní dřeni. Toremifen též prokázal genotoxicitu, ale v nižším rozsahu. U jiných antiestrogenů se neprokázala karcinogenita na hlodavcích.

Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny zhodnotila studii tak, že tamoxifen prohlásila za karcinogen I. třídy pro člověka.

6.2.1.2 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 tamoxifenem, toremifenem, ICI 182,780 a rakovinou endometria. Zjistili, že ICI 182,780 (což je čistý antiestrogen – na rozdíl od tamoxifenu) naopak potlačoval tamoxifenem-stimulovanou rakovinu endometria. Je možné, že ICI 182,780 by mohl v budoucnu sloužit jako adjuvantní lék v časném stadiu rakoviny endometria.

McMeekin a kol. (2003) se zabývali II. fází zkoušení arzoxifenu. Arzoxifen (LY353381) patří do třetí generace SERM, působí jako antagonist estrogenu v prsních a děložních tkáních. Výzkum prováděli u pacientek se zřetelným recidivujícím nebo pokročilým endometriálním karcinomem s ER+ nebo PR+. Ukázalo se zlepšení

srovnatelné nebo lepší než historické kontroly s použitím progestagenů – buď samotných nebo progestagenu v kombinaci s tamoxifenem.

6.2.1.3 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. Tyto nádory jsou 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. Avšak tito autoři nevyzkoušeli tuto kombinaci na pacientkách (uvedli, že předpovídají). Podle našeho názoru berou v úvahu jen tvorbu PR – tedy příznivou složku estrogenového účinku v děloze a ignorují nepříznivé složky estrogenového účinku.

Skutečné použití této léčby nedopadlo příznivě (Fínek 2002). Domníváme se - pokud by bylo pravdou, že tamoxifen působí jako ER signál – pak pokles ER by byl jen reakcí proti přehlcení E2/ER signálem. Nešlo by o terapeuticky využitelné snížení ER, neboť E2/ER signál by byl na své horní hladině. Obrazem této skutečnosti by pak byla vysoká koncentrace PR jako produktu stimulace ER a ne jako výhodný terč pro léčbu progesteronem.

6.2.2 ANTIESTROGENOVÁ TERAPIE POMOCÍ INHIBITORŮ AROMATÁZY A SULFATÁZY

Sasano a kol. (1999) se zabývali efekty inhibitorů aromatázy na patobiologii lidského karcinomu prsu, endometria a vaječnicků. V případech karcinomů vaječnicků a endometria nebyly pozorovány změny v expresi ER a aromatázy před a po ovlivnění pomocí NKSO1. Tyto výsledky ukazují, že inhibitory aromatázy mohou účinkovat na lidskou prsní tkáň a další karcinomy pomocí klesající proliferace a stoupající apoptózy, možná beze změny stavu ER.

V české časopisové literatuře jsme se dozvěděli, že inhibitory aromatázy se používají k léčbě nádorů prsu ER+ a to již v první linii léčby. Nejúčinnější je třetí generace těchto látek. Je možné, že tato generace bude hrát v budoucnu významnou roli v chemoprevenci dalších estrogen dependentních nádorů, jakým je např. karcinom endometria.

Výsledky studie Utsunomiya a kol. (2004) demonstrovaly, že zvýšená steroidní sulfatáza a snížená estrogen sulfotransferáza u lidských endometrialních karcinomů může mít za následek zvýšenou dostupnost biologicky aktivních estrogenů a mohou mít vztah k estrogenově závislým biologickým rysům karcinomu.

Důležité je, že autoři popsali tyto skutečnosti v případě karcinomu endometria (Utsunomiya a kol. – 2004). Proto můžeme předvídat, že u takovýchto pacientek bude vhodné uvažovat o léčbě na bázi inhibitorů steroidní sulfatázy, které jsou pravděpodobně ve vyšším stádiu vývoje v případě problematiky karcinomu prsu.

6.2.3 OVLIVNĚNÍ TVORBY A AKTIVITY ER

Inhibice zvýšené lipogeneze, která může být spojena s výskytem karcinomu, mění signalizování E2/ER. Důležitou roli zde hraje syntetáza mastné kyseliny (FASN). Moduluje rozdílně stav citlivosti rakovinových buněk prsu a endometria k E2 stimulované transkripční aktivaci ER.

Při inhibici FASN dochází ke snížení ER jak u dělohy tak u prsu - i když mechanismus je rozdílný (Lupu a Menendez – 2006).

Lze nabídnout takové přirovnání, že v případě prsu FASN účinkuje podobně jako prolaktin, neboť podle jiných autorů (Sasaki a Leung-1974, Prokopová 2001) prolaktin stimuluje funkci ER v tkáňových kulturách mammárních tumorů potkanů. U karcinomu endometria se blokádu FASN docílilo naopak regulačního snížení exprese ER stimulované pomocí E2.

O těchto poznatcích opět můžeme uvažovat z takového hlediska, že by byly základem pro novou skupinu léků proti ER pozitivnímu karcinomu endometria.

6.3 PROGESTINY V ONKOLOGICKÉ PROBLEMATICE DĚLOHY

6.3.1 PROGESTINOVÁ PREVENCE ENDOMETRIÁLNÍ KARCINOGENEZE

Kombinace estrogeneru a progestinu v hormonální substituční terapii (HRT) zvyšovala výskyt rakoviny prsu, ale snižovala riziko rakoviny endometria u pacientek, které byly z nějakého důvodu léčeny samotným estrogenem (Sadarangani a kol. – 2005).

Münstedt a kol. (2004) se zabývali prevencí rakoviny u žen, které dlouhodobě užívaly estrogenovou substituční terapii. Zjistili, že by tato terapie např. klimakterických obtíží měla být doplněna střídavou aplikací progestinů, které ale působí jako kofaktory karcinogeneze u karcinomu prsu a děložního čípku.

6.3.1.1 ESTROGENOVÉ A PROGESTERONOVÉ ÚČINKY TIBOLONU

O tento lék se zajímali Sadarangani a kol. (2005). Zjistili, že in vitro, tibolon účinkoval jako estrogen v případě inhibiční regulace ER a v případě aktivační regulace Bcl-xl jako progesteron.

Dále se o tomto léku zmiňuje český autor Fait (2007). Uvedl, že tibolon nezvyšuje mamografickou denzitu, která je významným nezávislým rizikovým faktorem karcinomu prsu, nebo ji dokonce snižuje, díky redukci proliferace a stimulace apoptózy. Poukázal na rozpory ve tvrzení studie Million Women Study (MWS), kde bylo tibolonu přisouzeno relativní riziko pro karcinom prsu 1,45, přičemž ve studii bylo jen 6 % žen užívajících tibolon a hodnocení zcela opomíjí skutečnost, že tibolon byl dosud předepisován právě ženám s vyšším rizikem karcinomu prsu. Jiná studie, přináší výrazně příznivější údaje. Tibolon zde měl relativní riziko 0,86.

Studie THEBES (Tibolone Histology of the Endometrium and Brest Endpoints) prokázala bezpečnost tibolonu pro endometrium. Její přesné výsledky budou teprve publikovány. Z hlediska možnosti využít progesteronový účinek tibolonu (a jeho

schopnost tlumit zároveň steroidní sulfatázu) i pro léčbu karcinomů dělohy jsme žádné práce nenašli – patrně proto, že by bylo zbytečné pokoušet se tím nahradit progesteron a jiné progestiny nemající v sobě žádné estrogenové vlastnosti.

Spíše se nám jeví jako vhodný pro léčbu klimakterických obtíží.

6.3.2 PROGESTINOVÁ TERAPIE KARCINOMŮ DĚLOHY

Adam a kol. (2003) uvádějí, že léčba je úspěšnější, pokud jsou přítomny PR jak u nádorů prsu, tak u nádorů endometria.

Při identifikaci odpovídajících respondérek progestinové terapie se pozitivní výsledky PR se jevíly tak, že dávají preciznější informaci pro předpověď než pozitivní ER (Kauppila – 1989). Tato předpověď by byla přesnější, kdyby se vyšetřovalo PRB místo PR celkového – viz následující kapitola.

6.3.3 FUNKČNÍ ROZDÍLY LIDSKÉHO PRA A PRB NA GENOVOU EXPRESI

Smid-Koopman a kol. (2003) in vitro odhalují, že PRA inhibuje funkci PRB. Důležitou determinantou progesteronového účinku se ukázal být buněčný poměr PRA : PRB. V endometriálních nádorech je exprese častá pouze jedné PR izoformy. To ukázalo, že snížení PR, pozorované v těchto karcinomech, vzniklo 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 nereagují na progestinovou terapii (Kumar a kol. 1998).

Dai a kol. (2001) provedli experimentální důkaz, kdy adenovirem byla indukovaná exprese PRA a B a tím obnovena progestinová kontrola proliferujících buněk rakoviny endometria.

6.4 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 ale nepodařilo nalézt, Nicméně alespoň v případě karcinosarkomu dělohy popsal Raspollini a kol.. (2004) laboratorní detekcí s amplifikací genů pro HER-2/neu a vyslovili se pro možnost léčby monoklonálními protilátkami proti tomuto receptoru v případě tohoto zvláštního typu nádoru. Obdobné informace jsme našli též o sérózním karcinomu dělohy a o karcinomu čípku. Vzhledem k tomu, že u starších žen se vyskytují spíše hormonálně nezávislé nádory dělohy (alespoň z hlediska endometriálních) lze se předběžně domnívat, že by se trastuzumabová léčba mohla týkat ER negativních karcinomů dělohy.

6.5 ROZDÍLY V HORMONÁLNÍ LÉČBĚ KARCINOMŮ DĚLOHY A PRSU

Léčbu, kterou jsme se zabývali v této práci, jsme se snažili zpřehlednit v následující tabulce. Do posledního sloupce jsme zařadili rizika vzniku nádoru endometria způsobená terapií.

Léčba	Použití u nádoru prsu	Použití u nádoru endometria	Riziko vzniku nádoru endometria
Antiestrogeny: ICI 182, 780 (Fulvestrant)	+++	+/-	-
SERM: Tamoxifen	+++	+/-	+
Raloxifen	++	+/-	-
Arzoxifen	++	+	-
Inhibitory aromatázy: Letrozol, anastrozol	+++	Výzkum	-
Progestiny: MPA	++	+++	-
Megestrol-acetát	++	+++	-
Protilátky proti HER-2/neu	+	Výzkum	-

Vysvětlivky:

+/- znamená, že dotyčná látka byla zkoušena k léčbě lidí (avšak vhodnosti používat tamoxifen u karcinomů dělohy sami nevěříme)

+ znamená, že látka už na pacientkách byla zkoušena s kladným výsledkem, i když to ještě není běžný terapeutický postup

+++ běžně používány k terapii

Antiestrogeny – ICI 182, 780 – blokuje ER v endometriu – zkoušeno na lidech
SERM - tamoxifen – zvyšuje riziko rakoviny endometria – zkoušeno na lidech

- raloxifen – nedochází ke stimulaci růstu endometria
- arzoxifen – antagonistický efekt v endometriu vůči estrogenům
- toremifen – nezpůsobuje vznik nádorů endometria u zvířat
- droloxifen – vysokou afinitu k ER, u prsu a dělohy – ovlivňuje na podkladě kompetice a antagonismu normální stimulační vliv estrogenů

Inhibitory aromatázy – nemají nežádoucí účinek na endometrium

Progestiny - MPA – léčba rakoviny endometria – zkoušen na lidech

- megestrol acetát – viz MPA

HER – 2/neu – autor se nezmiňuje o léčbě na endometriu, my se domníváme, že by bylo vhodné provést výzkum

Poznámky:

Údaje v tabulce jsou jen orientační a nemohou sloužit pro rozhodování o léčbě pacientek. V I. linii léčby u karcinomu prsu tamoxifen soutěží s inhibitory aromatázy, proto jsme je označili +++ a jsou upřednostněny před tamoxifenem. V II. linii se u karcinomu prsu používá tamoxifen a jeho analoga. Progestiny se používají u karcinomů prsu ve III. linii léčby, proto ++. Protilátky proti HER-2/neu jsou v začátcích využití nebo ve fázi studií +.

6.6 ROZDÍLY VE VÝZNAMU LABORATORNÍHO STANOVENÍ ER A PR PRO LÉČBU NÁDORŮ DĚLOHY A PRSU

Domníváme se, že u nádoru prsu je významné především laboratorní stanovení ER. Kdežto PR slouží většině autorů jako pomocný marker nádorů prsu. Většina skupin léčiv, jako jsou antiestrogeny, SERM, inhibitory aromatázy, by se měly podle literárních údajů aplikovat, pokud by se prokázal nádor prsu ER+. U tamoxifenu, patřícího do skupiny SERM, je nutno nadále podrobovat jeho účinky výzkumu a je nutno prověřovat např. takové údaje, jako že u karcinomů prsu ER+ se chová jako typický antagonist estrogenní stimulace, avšak u karcinomů ER- se stává nežádoucím agonistou, stimulující nádorovou proliferaci (Žaloudík-1999, Prokopová 2001). Zvláště pak když někteří autoři měli zkušenosti opačné a tamoxifen doporučují i pro nádory prsu ER- (zmiňuje se Valík a kol. 2001, Vyzula – 1998, Prokopová 2001).

Laboratorní stanovení PR je důležitější naopak u nádorů dělohy. Pokud se prokáže karcinom PR⁺, měla by se nasadit léčba pomocí progestinů. Progestiny se vážou na PR, snižují syntézu ER a androgenních receptorů v periferních tkáních. Výsledkem je snížení koncentrace estrogenu v nádorové tkáni (Adam a kol. – 2003, Kaupilla – 1989). Toto však je jen popis převažujících trendů současného stavu. Není např. vyloučeno, že čisté antiestrogeny se dostanou do běžného využití proti nádorům dělohy, neboť v tomto orgánu nevyvolávají nádory.

Můžeme uzavřít, že ve světové literatuře je problematika ER a PR v nádorech prsu i dělohy samozřejmě rozpracována mnohem podrobněji než v české časopisové literatuře. Ale v případě nádorů dělohy se nám tento nedostatek jeví nápadnější než u prsu, kde lze dost rychle nalézt dost velké množství česky psaných informací.

Z hlediska otázky, zda česká pracoviště drží krok v laboratorní úrovni lze upozornit na vhodnost analýzy ER alfa a beta nebo PRA a PRB. Ale v případě rakoviny dělohy by bylo vhodné zavádět vyšetření receptorů alespoň vyšetřováním celkového ER a PR.

6.7 NEBEZPEČÍ VZNIKU FALEŠNÉ POZITIVITY ČI NEGATIVITY ER A PR V DĚLOZE A JEJICH NÁDORECH VLIVEM EXTRACELULÁRNÍCH PODMÍNEK

Hirmerová zkoumala např. vliv menstruačního cyklu na ER a PR. V proliferační fázi byla hladina steroidních receptorů vyšší díky snížené hladině hormonu estrogenu. V sekreční fázi byla naopak hladina receptorů snížena.

Na rozdíl od premenopauzálních nádorů prsu, u nichž je operace prováděna pokud možno jednotně – ve stejné fázi menstruačního cyklu, u nádorů dělohy se na to (podle osobních sdělení) nebere ohled. Může to být např. tím, že krvácení z dělohy nemusí hovořit o menstruačním a ovariálním cyklu, neboť by to mohlo být zaměněno s krvácením z karcinomu. Obtížnost spolupráce s pacientkou v této otázce by mohla např. zavinit větší prodlevu v naplánování operačního zákroku.

Operací nádoru v nestandardní fázi ovariálního cyklu pak může u operační biopsie dojít k falešné negativitě receptorů a tím i k chybnému rozhodnutí o hormonální terapii. Tím by se mohlo zdržet zavádění ER a PR u nádorů dělohy do praxe, neboť určení prognózy bez léčby a s léčbou na základě těchto parametrů by nebylo příliš spolehlivé.

V případě, že nebude možno termín operace naplánovat s ohledem na hormonálně stanovenou fázi cyklu, domníváme se, že by bylo vhodné výsledky ER a PR alespoň korigovat pomocí odhadu fáze cyklu z krevních hormonálních parametrů.

Co se týče vlivu věku na ER a PR, Hirmerová se domnívá, že se zřejmě hladina receptorů v děloze s věkem snižuje. To by mohlo být způsobeno poklesem hormonů po menopauze. Tím se z funkční děložní tkáně stane nefunkční chudá tkáň.

Hirmerová (2006) uvedla, že vliv věku na ER a PR hodnotilo v případě dělohy a jejích nádorů jen málo prací a ne všechny studie se shodují v názoru, jak věk ovlivňuje hladinu receptorů

Při výzkumu karcinomů prsu je možno se z velké části vyhnout artefaktům z nestejně fáze menstruačního cyklu a z věkových změn ER a PR tím způsobem, že pro řešení některých otázek jsou statisticky vyhodnocovány pouze nádory postmenopauzální. Jestliže ale naopak v případě dělohy Chovanec (2003) uvádí, že estrogenově závislé jsou především premenopauzální endometriální karcinomy, nikoliv postmenopauzální – potom nelze tak snadno aplikovat výzkumný přístup k postmenopauzálním pacientkám z prsu na dělohu.

Hirmerová se také zabývala vlivem některých chemických látek. Popisovala účinek estradiolu, tamoxifenu, trifenylytylenu ICI 47 699 a ICI 3188. Tyto látky snižovaly množství cytoplazmatického ER. Naopak vliv danazolu a triptorelinu na potkaní endometrium způsobil zvýšení koncentrace ER. Nebezpečí falešné negativity nebo falešné pozitivity by ale mohlo vyplývat i z hormonálního vlivu stresu, což ovšem nebylo prozkoumáno ani u nádoru prsu.

7. ZÁVĚR

V zahraniční literatuře je popsáno používání výsledků vyšetření ER a PR pro posuzování vhodnosti léčby karcinomů dělohy. Na rozdíl od nádorů prsu se však v případě dělohy nejedná o antiestrogenovou léčbu např. tamoxifenem, který může děložní nádory spíše vyvolávat, ale především jde o léčbu progesteronem a jeho analogy. Tato léčba je vhodná především u pacientek PR+.

Antiestrogenová léčba by mohla být u karcinomů dělohy nadějná, ale ne pomocí tamoxifenu. Nejlépe jsou v literatuře z tohoto hlediska posouzeny endometriální karcinomy – na rozdíl od nádorů čípku a endometria.

Nebezpečí falešně negativních nebo falešně pozitivních výsledků ER nebo PR vzniká u nádorů dělohy především vlivem ovariálního cyklu.

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

8. SEZNAM ZKRATEK

+	pozitivní
-	negativní
cDNA	DNA, vyrobená reverzní transkripcí z mRNA nebo z hRNA
Bcl-xl	klíčový regulátor apoptózy
ER	estrogenový receptor
hPR	zkratka „h“ znamená, že jde o lidský PR
Ki-67	buněčný marker proliferace
MPA	medroxyprogesteron acetát
NKSO1	14 α -hydroxy-4-androsten-3,6,17-trionu
PR	progesteronový receptor
SERM	selektivní modulátory estrogenních receptorů
ERICA	ER imunocytochemicky pozitivní
PRICA	PR imunocytochemicky pozitivní
RNAi	interferenční RNA - tlumí transkripci vybraného genu

SEZNAM LITERATURY

ADAM Z., VORLÍČEK J., KOPTÍKOVÁ 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

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., BENEŠOVÁ D., BROZMAN M., DOBIÁŠ J., DLUHOŠ M. a kol.: Systémová patologie. Avicenum Praha 1984, p. 1283

BENASSAYAG C., LEROY M.J., RIGOURD V., ROBERT B., HONORÉ J.C., MIGNOT T.M., VACHER-LAVENU M.C., CHAPRON C., FERRÉ F.: Estrogen receptors (ER α /ER β) in normal and pathological growth of the human myometrium: pregnancy and leiomyoma. Am J Physiol Endocrinol Metab 1999, vol. 276, issue 6

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

CAMPBELL C. A., REECE J. B: Biologie (vysvětlení RNAi). Computer Press, Brno, 2006, p. 392

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

COHEN I., BETTY Y., ALTARAS M. M., SHAPIRA J., TEPPER R., CARDOBA M., YIGAEI D., FIGER A., FISHMAN A., BERENHEIN J.: Estrogen and progesterone receptor expression in postmenopausal tamoxifen-exposed endometrial pathology. Gynecol oncology 1997: vol. 67, issue 1, pages 8-15

DAI D., KUMAR N. S., WOLF D. M., LESLIE K. K.: Molecular tools to reestablish progestin control of endometrial cancer cell proliferation. American journal of obstetrics and gynecology 2001, volume 184, issue 5, 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* 2002, 62 (3): 881-886

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

DIAZ-MONTES, TP, JI, HX, SEHDEV, AES, ZAHURAK, ML, KURMAN, RJ, ARMSTRONG, DK, BRISTOW, RE.: Clinical significance of Her-2/neu overexpression in uterine serous carcinoma. *Gynekolog oncology* 2006, volume: 100, issue 1, pages 139-144

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

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

FAIT T.: Tibolon v klinických studiích. *Farmakoterapie* 3, 2007, 661

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

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

HIRMEROVÁ E.: Estrogenové a progesteronové receptory v nádorech dělohy ve vztahu k jiným ukazatelům. Katedra biologických a lékařských věd (školitel Hochmann J.), Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, UK v Praze 2006

HIRSIMAKI P., AALTONEN A., MANTYLA E.: Toxicity of antiestrogens. *Brest journal*, 2002 Mar-Apr, 8(2):92-6

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

HOCHMANN J.: Ratio of concentrations of estrogen receptors to progesterone receptors (ER/PR) in the cytosol of breast cancers (stratification by forming of groups differing in PR). *Neoplasma* 2007, 54/4, 290-296

HOLUB Z.: Minimální invazivní léčba 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 v Hradci Králové, UK v Praze, 1997

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

HOŘČIČKOVÁ Š.: Hormonální receptory v nádorech dělohy. Bakalářská práce (školitel Hochmann J.), Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, UK v Praze, 2007

CHAKRAVARTY D., SRINIVASAN R., GHOSH S., GOPALAN S., RAJWANSHI A., MAJUMDAR S.: Estrogen receptor β 1 and the β 2/ β cx isoforms in nonneoplastic endometrium and in endometrioid carcinoma. International journal of gynecological cancer 2007, Jul-Aug; 17(4): 905-13

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

CHRAPUSTA S, SIEINSKI W, KONOPKA B, SZAMBORSKI J, PASZKO Z.: Estrogen and progestin receptor levels in uterine leiomyomata: relation to the tumour histology and the phase of menstrual cycle. Molecular Human Reproduction 1999, vol. 5, 559-564

JORDAN V. C., DIX C. J., ROWSBY LINDA AND PRESTWICH G.: Studies on the mechanism of action of the nonsteroidal antioestrogen tamoxifen (I.C.I. 46,474) in the rat. Molecular and Cellular Endocrinology 1977, vol. 7, issue 2, pages 177-192

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

KOBILKOVÁ J., JIRÁSEK J.E., MARTAN A., ŽIVNÝ J.: Základy gynekologie a porodnictví. Galén, nakladatelství Karolinum. 2005, str. 48

KOMMOSS F., KARCK U., PROMPELER H., PFISTERER J., KIRKPATRICK CH. J.: Steroid receptor expression in endometria from women treated with tamoxifen. Gynecologic oncology 1998, vol. 70, issue 2, pages 188-191

KONRÁDOVÁ J., UHLÍK J., VAJNER L.: Funkční histologie. HaH Jinočany 2000, str. 221-223

LINCOVÁ D. A KOL.: Základní a aplikovaná farmakologie. Galén, 2007, str. 425 – 432

LUPU R., MENENDEZ J.A.: Targeting fatty acid synthase in breast and endometrial cancer: An alternative to selective estrogen receptor modulators? Endocrinology 2006, 147(9):4056-66

KUESTERS, S, MAURER, M, BURGER, AM, METZ, T, FIEBIG, HH.: Correlation of ErbB2 gene status, mRNA and protein expression in a panel of > 100 human tumor xenografts of different origin. *Onkologie* 2006, volume 29, issue 6, pages 249+

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 1998, vol 58, issue 9, pages 1860-1865

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* 1986, vol. 23, issue 3, 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

MCMEEKIN D.S., GORDON A., FOWLER J., MELEMED A., BULLER R., BURKE T., BLOSS J., SABBATINI P.: A phase II trial of arzoxifene, a selective estrogen response modulator, in patients with recurrent or advanced endometrial cancer. *Gynekologie oncology*, Jul. 2003, 90(1), 64-9

MITWALLY M.F., CASPER R.F.: Inhibitory aromatázy a prevence karcinomu prsu. *Gynekologie po promoci, březem-duben* 2004, str. 7-12

MUNSTEDT K., GRANT P., WOENCKHAUS J., ROTH G., TINNEBERG H.R.: Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment. *World journal of surgical oncology* 2004; 2 (24); 10.1186/1477-7819-2-24

NEUMANNOVA M, KAUPPILA A, VIHKO R.: Cytosol and nuclear estrogen and progestin receptors and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in normal and carcinomatous endometrium. *Obstet Gynecol.* 1983, 61(2):181-8

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

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 citometry in endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology* 1999, 72 (3): 331-336

NUNOBIKI O, TANIGUCHI E, ISHII A, TANG W, UTSUNOMIYA H, NAKAMURA Y, MORI I, KAKUDO K: Significance of hormone receptor status and tumor vessels in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Pathology international* 2003, 53 (12): 846-852, ISSN: 1320-5463

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* 1998, vol. 90, issue 20, pages 1552-1558

O'TOOLE SHARON A., DUNN ELIZABETH, SHEPPARD BRIAN L., SHEILS ORLA, O'LEARY JOHN J., WUTTKE WOLFGANG AND SEIDLOVA-WUTTKE DANA: Oestrogen regulated gene expression in normal and malignant endometrial tissue. *Maturitas* 2005, vol. 51, issue 2, pages 187-198

OREJUELA FRANCISCO J., RAMONDETTA LOIS M., SMITH JUDITH, BROWN JUBILEE, LEMOS LUCIANO B., LI YANG AND HOLLIER LISA M.: Estrogen and progesterone receptors and cyclooxygenase-2 expression in endometrial cancer, endometrial hyperplasia, and normal endometrium. *Gynecologic Oncology* 2005, vol 97, issue 2, pages 483-488

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

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;63(1): 28-33

PETŘOVÁ B., HEJDA V., ULČOVÁ-GALLOVÁ Z., MUKENŠNÁBL P., ROKYTA Z.: Porovnání ukazatelů steroidního metabolismu v endometriu žen s endometriózou, s hyperplazií a bez těchto patologických změn. *Česká gynekologie* 69, 2004, č.3 s. 218-224

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

PETRUŽELKA L., KONOPÁSEK B., TESAŘOVÁ P.: Hormonální léčba – nové perspektivy a nové možnosti léčby postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním karcinomem prsu. *Lékařské listy* 9/2007, str. 23-25

PROKOPOVÁ R.: Markery nádorů prsu (estrogenové a progesteronové receptory). Diplomová práce (školitel Hochmann J.), Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, UK v Praze, 2001

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, 12:5, 1091-6

RASPOLINI 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

ROWSBY. L, DIX. C J, PRESTWICH. G, JORDAN. V C: Dose-related effects of non-steroidal antioestrogens nad oestrogens on the measurement of cytoplasmic oestrogen

receptors in the rat and mouse uterus. *The Journal Of Endocrinology* 1978, vol. 78, issue 1, pages 71-81

SADARANGANI A., SALGYDO A.M., KATO S., PINTO M., CARVAJAL A., MONSO C., OWEN G.I., VIRGIL P.: In vivo in vitro estrogenic and progestagenic actions of tibolone. *Biological research* 2005, 38(2-3), 245-258

SAITO N: Biochemical analysis of estrogen receptor and progesterone receptor in normal uterus and endometrial carcinoma. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1987, 63(2):87-101

SASAKI J. C., AREY J., EASTMOND D. A., PARKS K. K., PHOUSONGPHOUANG P. T., GROSOVSKY A. J.: Evidence for oxidative metabolism in the genotoxicity of the atmospheric reaction product 2-nitronaphthalene in human lymphoblastoid cell lines. *Genetic toxicology and environmental mutagenesis* 1999, ISSN 1383-5718, vol. 445, pp. 113-125

SASANO H., SATO S., ITO K., YAJIMA A., NAKAMURA J., YOSHIHAMA M., ARIGA K., ANDERSON T.J., MILLER W.R.: Effects of aromatase inhibitors on the pathobiology of the human breast, endometrial and ovarian carcinoma. *Endocrine-Related Cancer* 1999, 6 (2) 197-204

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

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

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

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, 67:11 765-70

SCHNEIDERKA P, MILAN J., KAZDA A., KOCNA P., LOUB L., MAŠEK Z., PICK P., ŠEBESTA I., ŠTERN P.: Vybrané kapitoly z klinické biochemie – elektronická verze publikace, <http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/biochem/index2.htm> - 20.1.2007

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

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* 2003, vol. 10, issue 1, pages 49-57

STRNAD P, ZAVADIL M, DANEŠ J, ŠORFOVÁ J, JANDOVÁ A, DOHNALOVÁ A: Význam hormonálních receptorů u benigních nemocí prsu. Česká gynekologie 1998, 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 2000, 47 (5): 1229-1234

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

UTSUNOMIYA H., ITO K., SUZUKI T., KITAMURA T., KANEKO C., NAKATA T., NIIKURA H., OKAMURA K., YAEGASHI N., SASANO H.: Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in human endometrial carcinoma. Clinical cancer research 2004, 10 (17): 5850-5856

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

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

WILSON E.A., YANG F., REES E.D.: Estradiol and progesterone binding in uterine leiomyomata and in normal uterine tissues. Obstetrics and Gynecology 1980, 55: 20-24

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

ŽALOUDÍK 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

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