

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

Obsah

1	SOUHRN	4
2	ÚVOD.....	5
3	POROVNÁVÁNÍ INTERNETOVÝCH VYHLEDÁVAČŮ GOOGLE A SCIENCEDIRECT	6
3.1	OBECNÉ INFORMACE.....	6
3.2	METODICKÉ ROZDÍLY	7
3.3	MOŽNOST ODFILTROVÁNÍ ZBYTEČNÝCH ODKAZŮ	7
3.4	VLASTNÍ POROVNÁNÍ.....	9
4	UČEBNICOVÁ LITERATURA	11
4.1	STEROIDNÍ HORMONY	11
4.1.1	ESTROGENY	11
4.1.2	ESTROGENOVÉ RECEPTORY	11
4.1.3	PROGESTERON	12
4.1.4	PROGESTERONOVÉ RECEPTORY	13
4.2	STEROIDNÍ HORMONY A MENSTRUAČNÍ CYKLUS.....	13
4.3	DĚLOHA	16
5	VÝSLEDKY REŠERŠNÍCH DIPLOMOVÝCH PRACÍ HORÁČKOVÉ A PROKOPOVÉ.....	17
5.1	VÝSLEDKY DIPLOMOVÉ PRÁCE HORÁČKOVÉ	17
5.2	VÝSLEDKY DIPLOMOVÉ PRÁCE PROKOPOVÉ	18
5.2.1	ZÁVISLOST ER A PR NA VĚKU.....	18
5.2.2	VLIV MENSTRUAČNÍHO CYKLU NA STEROIDNÍ RECEPTORY	19
5.2.3	VZTAH ER A PR A JEJICH REGULACE.....	19
6	ČESKÁ ČASOPISOVÁ LITERATURA.....	21
6.1	ČESKÁ GYNEKOLOGIE.....	21
6.1.1	ŠULC A KOL. 1998.....	21
6.1.2	ŽALOUĐÍK A KOL. 1997.....	21
6.1.3	PETRLOVÁ A KOL. 2004	22
6.2	STAV ŘEŠENÍ NA ŠKOLÍCÍM PRACOVIŠTI.....	26
7	ZAHRANIČNÍ ČASOPISOVÁ LITERATURA	28
7.1	VLIV DIFERENCIACE NA ER A PR	28
7.1.1	NENÁDOROVÁ TKÁŇ.....	28
7.1.2	BENIGNÍ NÁDOROVÁ TKÁŇ	28
7.1.3	MALIGNÍ NÁDOROVÁ TKÁŇ	29
7.2	VLIV MENSTRUAČNÍHO CYKLU NA HLADINY ER A PR.....	30
7.2.1	ZDRAVÁ TKÁŇ	30
7.2.2	NENÁDOROVĚ NEMOCNÁ TKÁŇ	32
7.2.3	NÁDOROVÁ TKÁŇ	32
7.3	VLIV VĚKU NA ER A PR.....	33
7.3.1	ENDOMETRIUM	33
7.3.2	MYOMETRIUM.....	34
7.3.3	OSTATNÍ.....	34
7.4	VLIV POLOHY NA ER A PR.....	34
7.4.1	POLOHA V BUŇCE	34
7.4.2	POLOHA V HISTOLOGICKÝCH VRSTVÁCH	35
7.4.3	POLOHA V ORGÁNU.....	36
7.5	VLIV CHEMICKÝCH LÁTEK NA ER A PR	37
7.5.1	VLIV ESTRADIOLU.....	37
7.5.2	VLIV TAMOXIFENU.....	37
7.5.3	VLIV ESTROGENOVÉHO TRIFENYLETYLENU ICI 47 699 A ICI 3188	38
7.5.4	VLIV ANTIESTROGENU ICI 164,384	39
7.5.5	VLIV DANAZOLU	39
8	DISKUSE.....	40

8.1	VLIV DIFERENCIACE NA ER A PR	40
8.1.1	BENIGNÍ NÁDOROVÁ TKÁŇ	40
8.1.2	MALIGNÍ NÁDOROVÁ TKÁŇ	40
8.2	VLIV MENSTUAČNÍHO CYKLU NA ER A PR.....	41
8.2.1	ZDRAVÁ TKÁŇ	42
8.2.2	NÁDOROVÁ TKÁŇ	42
8.3	VLIV VĚKU NA ER A PR.....	43
8.4	VLIV POLOHY NA ER A PR.....	43
8.4.1	POLOHA V BUŇCE.....	43
8.4.2	POLOHA V HISTOLOGICKÝCH VRSTVÁCH	44
8.4.3	POLOHA V ORGÁNU.....	44
8.5	VLIV CHEMICKÝCH LÁTEK NA ER A PR	45
8.5.1	VLIV ESTRADIOLU A TAMOXIFENU	45
8.5.2	VLIV OSTATNÍCH LÁTEK	45
8.6	POROVNÁNÍ NÁDORU PRSU A DĚLOHY Z HLEDISKA Vlivu NĚKTERÝCH FAKTORŮ NA ER A PR	45
9	ZÁVĚR	47
10	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	49
11	SEZNAM LITERATURY.....	50

1 Souhrn

Cílem této bakalářské práce je zhodnocení vlivu různých faktorů na hladinu estrogenových a progesteronových receptorů v nádorech dělohy.

Většina nalezených informací je čerpána z abstraktů vědeckých prací ze zahraniční časopisové literatury, která je daleko bohatší než česká časopisová literatura. K vyhledávání těchto abstraktů jsme používali internetové databáze vědeckých prací. Součástí této bakalářské práce je i zhodnocení těchto databází.

Jedním z hodnotících kritérií byl vliv diferenciací děložní tkáně. Zde jsme našli mnoho autorů, kteří se shodují, že se zvyšujícím se stupněm nádoru se snižuje diferenciací nádorově změněné tkáně a tím i množství estrogenových a progesteronových receptorů (dále jen ER a PR). Dalším hodnoceným faktorem je vliv menstruačního cyklu. Většina autorů, zabývajících se tímto tématem potvrzuje zvyšující se hladinu ER a PR v proliferační fázi a snižující se hladinu ve fázi sekreční. Při studiu vlivu věku na hladinu ER a PR jsme našli o mnoho méně informací než u ostatních faktorů, ale většina potvrdila snižující trend hladin ER. Čtvrtým hodnoceným faktorem byl vliv polohy, kterou jsme se pokusili specifikovat na polohu v buňce, histologických vrstvách a v orgánu. Posledním faktorem, kterým jsme se zabývali byl vliv chemických látek. Zde jsme se pokusili zhodnotit vliv estradiolu, který měl za následek snížení počtu cytoplazmatických ER. Další hodnocenou chemickou látkou byl tamoxifen, ten podle většiny autorů také snižuje koncentrace cytoplazmatických ER. Dále jsme okrajově zajímali o vliv danazolu a estrogenového trifenylylenu.

Snažili jsme se také porovnat naše závěry s poznatky o rakovině prsu, které již byly na této fakultě v minulosti zpracovávány. Ve většině námi nalezených závěrech, jako je např. vliv menstruačního cyklu, jsme se shodovali. Naše poznatky se rozcházejí u vlivu věku na hladiny ER v děloze. Zatímco u dělohy množství ER podle většiny autorů s věkem klesá, u prsu se naopak toto množství zvyšuje.

Tato bakalářská práce by také měla posloužit k řešení příbuzné problematiky vlivu okolních faktorů na receptory karcinomů prsu.

2 Úvod

Tato bakalářská práce se snaží z pohledu výsledků u dělohy přispět k objasnění vzniku nepřesných výsledků vyšetření steroidních receptorů v nádorech prsu. Měla by být podkladem pro širší zpracování tohoto tématu školícím pracovištěm. Námi nalezené a zpracované informace by měly posloužit klinikům při rozhodování o diagnóze a terapii. Jednotlivé kapitoly totiž hodnotí vliv faktorů na hladinu estrogenových a progesteronových receptorů jako je např. vliv diference, polohy ale i menstruačního cyklu. Do naší bakalářské práce jsme zahrnuli také některé kapitoly z diplomových prací Horáčkové a Prokopové ale jen pro srovnání s naší problematikou. Součástí je také kapitola o tom, jak jsme postupovali při hledání odborné literatury pomocí internetových vyhledávačů.

3 Porovnávání internetových vyhledávačů Google a Sciencedirect

3.1 Obecné informace

Internetové vyhledávače ScienceDirect i Google vyhledávají údaje pomocí zadaných klíčových slov. Oba tyto vyhledávače si vytvářejí a aktualizují svoji databázi.

Google jsme si nastavili tak, aby hledal odkazy psané pouze anglicky a česky. Toto nastavení nám Google nabídne hned jak vstoupíme na jeho úvodní stranu pomocí internetové adresy www.google.com. Menu nastavení se nachází hned vedle kolonky pro zadávání klíčových slov. Pod menu nastavení se nachází ještě menu výběr jazyka, který nám umožňuje výběr takového jazyka, kterým nás bude Google upozorňovat např. na případné chyby v zadávání klíčových slov. Dalším menu je rozšířené vyhledávání, které dovoluje např. najít informace od jednoho autora nebo eliminovat nechtěná slova. Menu pokročilé vyhledávání bude popsáno níže.

Součástí ScienceDirect jsou další vyhledávací databáze jako například Medline nebo Embase. Některé z těchto databází jsou placené a proto jsme v nich mohli vyhledávat pouze ve škole nebo v knihovně. Internetová adresa je www.sciencedirect.com. Nutno dodat, že ScienceDirect má buď rychlé hledání nebo nabízí obsáhlý návod, který pomáhá ke specifikaci klíčových slov, podobně jako Google v jeho menu pokročilé vyhledávání. Tento návod je ale daleko složitější a je psaný pouze v angličtině. V ScienceDirect jsme totiž nenašli nabídku možnosti volby jazyka.

Naším úkolem v této kapitole bylo porovnat vyhledávače ScienceDirect a Google, proto jsme u obou dodrželi přibližně stejný postup pro vyhledávání. Při zadávání klíčových slov jsme dodrželi pořadí, tzn. jestliže jsme u ScienceDirect zadali slova v pořadí „cancer uterus“, u Google jsme toto pořadí dodrželi.

3.2 Metodické rozdíly

Rozdíl mezi oběma vyhledávači je, že ScienceDirect jsme si mohli nastavit tak, aby vyhledával přímo v abstraktech. Tento vyhledávač je odlišného zaměření než Google. Specializuje se spíše na odborné články s vědeckým obsahem, tj. nehledá v celém internetovém prostoru.

Google vyhledává široké spektrum spíše méně odborných článků, než vědeckých publikací a bylo pro nás pracnější dostat se na hladinu potřebných abstraktů.

Klíčová slova jsme zadávali bez spojky „and“ u obou vyhledávačů. Jestliže jsme chtěli v ScienceDirect vyhledat jedno nebo druhé slovo, použili jsme spojku OR psanou velkými písmeny. Našimi klíčovými slovy tedy byly „cancer uterus OR endometrium“, pak nám tento vyhledávač našel přes 1200 odkazů v porovnání s 96 odkazy bez této spojky. S použitím spojky OR vyhledává ScienceDirect články buď se slovem „uterus“ nebo „endometrium“ zároveň se slovem cancer.

U Google jsme museli spojku „or“ napsat velkými písmeny nebo použít menu pokročilé hledání, kde je kolonka s názvem „s alespoň jedním se slov“.

Abychom vyloučili nepotřebná slova, která u nás byla rakovina prsu, zkusili jsme napsat „NOT“ mezi dvěma slovy, z nichž jedno jsme chtěli vyřadit z vyhledávání. Použili jsme klíčová slova „cancer uterus NOT breast“, Google na slovo „NOT“ reagoval jako na běžné klíčové slovo a tudíž nám předkládal odkazy, které ve svém obsahu měly také toto slovo. Rakovinu prsu se nám z vyhledávaných odkazů takto eliminovat nepodařilo. Museli jsme použít pokročilé vyhledávání kde je kolonka „neobsahující slova“ pro slova, která nemají být v textu obsažena. Tato pomůcka nám sloužila k odfiltrování odkazů, které se zabývaly rakovinou prsu.

U ScienceDirect jsme k odfiltrování odkazů zabývajících se rakovinou prsu museli zadat klíčová slova takto: „cancer uterus AND NOT breast“.

3.3 Možnost odfiltrování zbytečných odkazů

Jestliže jsme zadali jako klíčová slova „cancer uterus“. Google našel přes 1700000 odkazů, které obsahují tato požadovaná slova. Orientace je v takovém

množství odkazů velice špatná. ScienceDirect našel sice pouze okolo 600 odkazů, ale stále je v takovém množství dosti složité najít podstatné informace.

Zkusili jsme tedy navést Google a ScienceDirect hlouběji do problému a použili jsme „cancer uterus estrogen receptor“ jako další klíčová slova pro oba vyhledávače. Google zaregistroval něco kolem 400000 odkazů, tj. již o mnoho méně odkazů. Zde jsme se již mohli dozvědět, proč tento receptor může souviset s rakovinou dělohy. Při specifikaci klíčových slov se ScienceDirect zachoval stejně jako Google a nabídl nám také o hodně méně odkazů, asi šestinu z původního množství.

Protože ale pod vlivem estrogenu je i prsní tkáň, v odkazech, které našel Google se články zabývaly spíše problémem rakoviny prsu, což nebylo obsahem našeho tématu. Některé odkazy řešily terapii rakoviny prsu a dělohy dohromady. Spíše malé množství nalezených odkazů se zabývalo závislostí rakoviny dělohy a estrogenových receptorů. Myslíme si, že Google nepřibírá příbuzné práce aby zvýšil počet nalezených dat. Samozřejmě jsme nekontrolovali všechny odkazy, ale všechny které jsme si namátkou vybrali, určitým způsobem řešily problém buď rakoviny dělohy, prsu nebo vzácněji jiným typem rakoviny. Pro eliminaci problematiky nádorů prsu jsme použili menu rozšířené hledání a vyloučili jsme slovo breast. Obsah odkazů se nám snížil.

I ScienceDirect nám nabídl odkazy, které řešily problematiku nádorů prsu ale nebylo jich tolik jako v Google. I zde jsme se pokusili o eliminaci článků o rakovině prsu. Proto jsme za slovem „uterus“ napsali „AND NOT breast“. Také došlo k redukci odkazů. Počet odkazů se nám tedy podařilo snížit u obou vyhledávačů a navíc jsme eliminovali nepotřebné odkazy.

Slovo, které se nám zdálo být nejlepším pomocníkem ke specifikaci klíčových slov bylo „immunohistochemical“, protože ER nebo PR se vyšetřují imunohistochemickou metodou. Při použití tohoto slova jak v Google tak v ScienceDirect došlo k redukci počtu odkazů a zůstaly jen takové, které nám již vyhovovali. I v Google jsme se již pohybovali na hladině abstraktů a vědeckých publikací.

3.4 Vlastní porovnání

Google se nám jevil jako výborný pomocník při hledání spíše obecných informací v gynekologické oblasti. Vyhledané poznatky byly sice obsáhlé, ale ne příliš vědecké. Nalezených článků bylo mnoho a někdy nám dělalo problém se v tomto informačním šumu zorientovat.

Podle našeho názoru internetový vyhledávač Google nabízí široké spektrum spíše méně odborných článků, než vědeckých publikací nebo populárně – vědecké míchá s vědecko – výzkumnými. Laikovi se zde dostane spousta nových informací, ale pokud hledáme data výzkumného charakteru, měli bychom použít raději více specializovaný vyhledávač, nebo volit kombinaci takových klíčových slov, o kterých víme, že se používají v odborných publikacích. My jsme toto řešili např. slovem „immunohistochemical“ nebo pomocí menu rozšířené vyhledávání.

Nabízí se tedy zajímavá otázka, komu vyhledávač Google slouží při výše popsaném způsobu hledání. Jeli to laik, který se jen potřebuje zorientovat v daném problému, nebo je to např. doktor medicíny, který by se chtěl dozvědět nějaké nové vědecké informace či poznatky z různých konferencí. Lze předpokládat, že laik není schopen se zorientovat ani v Google, ani v ScienceDirect (s tím, že Google může posloužit laikovi v úplně jiných věcech – např. v technických oborech). Zbývá tedy otázka, která z databází je vhodná pro obvodního lékaře, pro lékaře specialistu nebo pro výzkumného pracovníka. Naším původním záměrem bylo zjistit zda biochemická laboratoř v malém městě, která nemá předplacené takové databáze jako je ScienceDirect může vyhledáváním v Google provést takovou rešerši, jaká je v této Bakalářské práci. Můžeme odpovědět, že to možné je, i když (při výše popsaném způsobu hledání) možná jen do určité míry a s pracnějším postupem. Popsali jsme své zkušenosti s obsluhou Google a je možné, že by se pomocí dalších zkušeností tato práce dala zrychlit.

Existuje totiž ještě jiná cesta pro výběr přesných – pouze vědeckých informací v Googlu. Ihned po vstupu jeho vstupní stránky lze v obrázkovém menu zvolit lupu a pak zadat slovo medline nebo pubmed nebo scirus a objeví se dotyčná – výhradně vědecká databáze. Při zadání klíčových slov „cancer

uterus“ se objeví jen asi 200000 odkazů (místo 170000) a při zadání „cancer uterus estrogen receptor“ jen 26600 odkazů (místo 400000).

Tak lze říci, že i periferní laboratoř bez předplacené databáze ScienceDirect by mohla v Internetu hledat kvalitní vědecké informace bez příměsi nadbytku popularizujících informací. (Ale již jsme neměli čas to detailně prověřit.)

Myslíme si, že naše kapitola o srovnání internetových vyhledávačů by mohla být dobrým návodem a pomocníkem pro ty, kteří nemají zkušenosti s vyhledáváním odborných informací.

4 Učebnicová literatura

4.1 Steroidní hormony

4.1.1 Estrogeny

Estradiol je hlavním estrogenním steroidem. Estrogeny jsou sloučeniny s osmnácti uhlíkovými atomy a aromatickým jádrem. Jejich biosyntéza vychází z androgenů. U žen je estradiol syntetizován a secernován v Graafových folikulech ovárií (www.jergym.hiedu – 2006).

Nepatrné procento estrogenů je tvořeno v nadledvinkách a během gravidity je produkuje placenta (Hanč a Pádr 1982).

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

Estrogeny působí na růst a vývoj primárních a sekundárních pohlavních znaků. Vyvolávají vaskularizaci v ováriích, růst epitelu vejcovodů, tvorbu hlenu a proliferaci dělohy. Přímo ovlivňují vývoj mléčné žlázy. Spolu s progesteronem řídí průběh menstruačního cyklu (Hanč a Pádr 1982).

4.1.2 Estrogenové receptory

Estrogeny působí v tkáních přes specifické receptory – estrogenové receptory (ER). Jsou to látky bílkovinného charakteru obsažené v cytoplazmě buněk některých orgánů.

Vazbou hormon – receptor dojde ke změně konformace bílkoviny a vzniku aktivovaného komplexu. Pevný komplex hormon – receptor vejde do jádra a uvede v činnost genetický aparát, který zahájí tvorbu jiné regulační nebo jiné bílkoviny.

Jde o pozitivní regulaci, na jejímž podkladě vzniká v buňce několik typů proteinů, mimo jiné i progesteronové receptory (PR).

Tím dochází ke změně vlastností buňky i celé tkáně, např. množení buněk, těhotenství nebo laktace (Rocheftort H. a spol. 1987).

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

To, že různě citlivé buňky v různých orgánech reagují na hormon různým způsobem je patrně způsobeno tím, že je aktivována odlišná část genetického aparátu. Hormonem modifikovaná bílkovina se váže na různé části chromatinu (Hanč a Pádr 1982).

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

V současnosti je známo, že existují alespoň dvě hlavní formy ER. ER α má gen lokalizovaný na chromozomu č. 6 a ER β je lokalizován na chromozomu č. 14. Byla dále popsána variabilita ER na úrovni mRNA (jde pravděpodobně o tkáňové specifické varianty). Varianty α a β se liší jednak rozdílností v tkáňové expresi a jednak afinitou k estrogeneru (varianta α má afinitu vyšší). Zdá se, že relativní exprese varianty α je vyšší v karcinomech s vyšším invazivním potenciálem (Valík a kol. - 2001).

4.1.3 Progesteron

Progesteron je druhým z hlavních steroidních hormonů. Ovária secernují malé množství progesteronu během folikulární fáze menstruačního cyklu. Intenzita sekrece se mírně zvyšuje při vrcholu sekrece gonadotropinů a velmi významně se zvyšuje po ovulaci. Společné působení progesteronu a estradiolu způsobuje přechod endometria z proliferační do sekreční fáze, která umožňuje zachycení oplodněného vajíčka. Hladina progesteronu dosáhne svého maxima 5.-7. den po ovulaci. Jestliže nedojde k oplodnění, hladina progesteronu poklesne. Pokud se oplodněné vajíčko uchytlí, corpus luteum secernuje značné množství progesteronu až do 12. týdne těhotenství. Poté se hlavním místem produkce hormonu stává placenta. Progesteron je v menší míře secernován kůrou nadledvin, varlaty a je meziproduktem při syntéze androgenů (Hanč a Pádr 1982).

4.1.4 Progesteronové receptory

Progesteronové receptory (PR) se vyskytují zejména v buňkách vejcovodů a dělohy (Hanč a Pádr 1982), ale i např. v endometriu a jeho nádorech (viz. dále popsaná abstraktivní literatura). Také byly popsány v mléčné žláze a jejích nádorech (Horton a kol. 1982).

4.2 Steroidní hormony a menstruační cyklus

Menstruační cyklus je sled změn v děložní sliznici od jedné menstruace k druhé. Ty jsou způsobeny vaječnickovými hormony (estrogeny a progesteronem), tedy ovariálním cyklem. Menstruační cyklus se zpravidla rozděluje na čtyři fáze:

1. Fáze proliferační: Spadá do období zrání Graafova folikulu. Je způsobena účinkem estradiolu vytvářeném ve velkém množství ve zrajícím folikulu. Proliferace sliznice je ukončena asi 12. až 13. den po začátku předchozí menstruace.

2. Fáze klidová: Trvá většinou 2 dny, během ní se vzhled sliznice celkem nemění. Časově spadá do období ovulace, mezi 12. až 14. dnem cyklu. V tomto období Graafův folikul praskne – vajíčko je vyplaveno a posouvá se do vejcovodu směrem k děloze. Děložní sliznice je obnovena a je v klidu.

3. Fáze sekreční: Trvá od 15. do 28. dne cyklu. Sliznice nabývá vzhledu podobného vzhledu za těhotenství. Graafův folikul se po uvolnění vajíčka mění ve žluté tělísko ve kterém se vytváří progesteron. Vlivem progesteronu se děložní sliznice zhušťuje, žlázy se prodlužují, rozšiřují a vyměšují sekret, který obsahuje živiny. Sliznice prosákne tkáňovým mokem. Tento proces je důležitý v přípravě k uhnízdění vajíčka.

4. Menstruace: Když nedojde k oplození vajíčka a k jeho implantaci do děložní sliznice, zhroutlí se slizniční struktura, dojde k odloučení povrchové vrstvy. Příčinou je asi náhlý pokles tvorby progesteronu (Jílek a kol. 1971).

Když dojde k oplození vajíčka, dochází v endometriu ke změnám, které se popisují jako deciduální reakce. Oplozené a rozrýhované vejce vnikne

do děložní sliznice a zde se rozrůstá. Je možno rozdělit děložní sliznici na tři části: část pod vejcem (decidua basalis), část nad vejcem (decidua capsularis) a část vystýlající celou zbývající dutinu dělohy. Tato decidua parietalis (neboli vera) se brzy ztlustí na 1cm a buňky jejího stromatu (= vaziva) se přemění na velké buňky deciduální. Nejde o plodové obaly (tkáň dítěte), ale o tkáň matky (Wolf 1996).

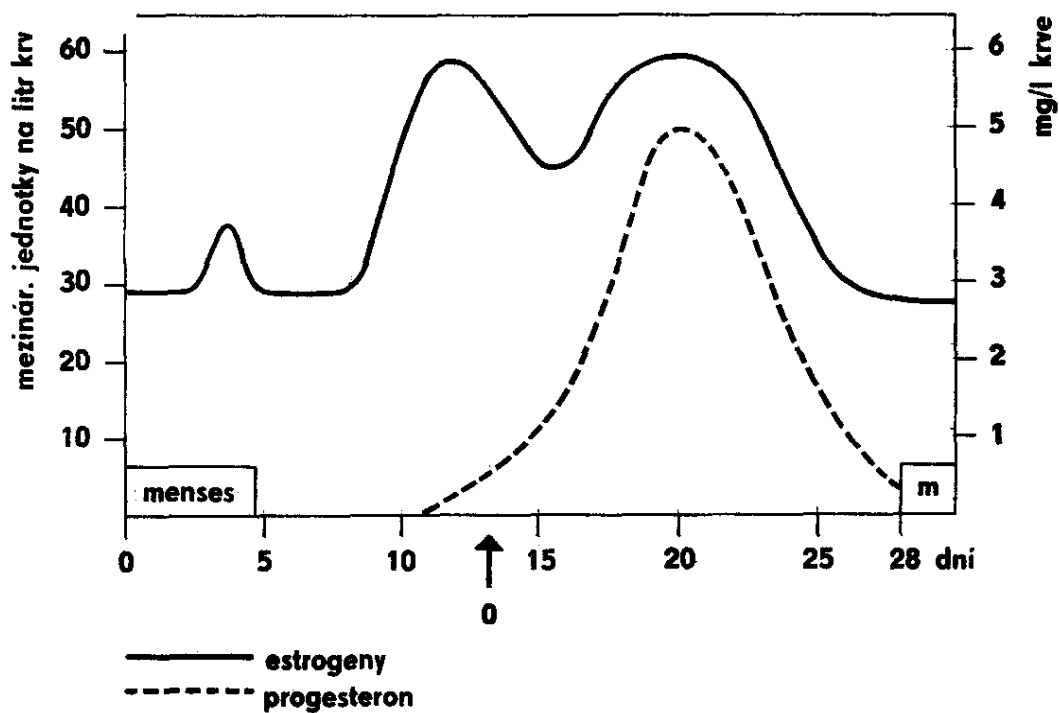
Analogická struktura endometria se objevuje i bez těhotenství – v pozdní sekreční fázi, tedy jako nejzralejší typ buněk před menstruací (Vokurka a kol. 2005). A tak je nutno chápat používání tohoto termínu (decidualizace) v naší práci (těhotenské endometrium nebylo vyšetřováno).

Vedle menstruačního cyklu zároveň probíhá také ovariální cyklus. Ten má dvě fáze:

1. Folikulární fáze: Trvá 12-14 dnů s počátkem od prvního dne menstruace. V této době zraje a roste folikul, který je v podstatě žlázou s vnitřní sekrecí. Vydává do krve estrogenu, zvláště jsou tvořena dvě maxima: během folikulární fáze, tj. kolem 13. dne (krátce před ovulací) a v luteální fázi kolem 20. dne cyklu, v období plného rozvoje žlutého tělíska. Obě maxima jsou přibližně stejně vysoká. Folikulární fáze končí puknutím folikulu = ovulací = výdejem vajíčka z vaječníku.

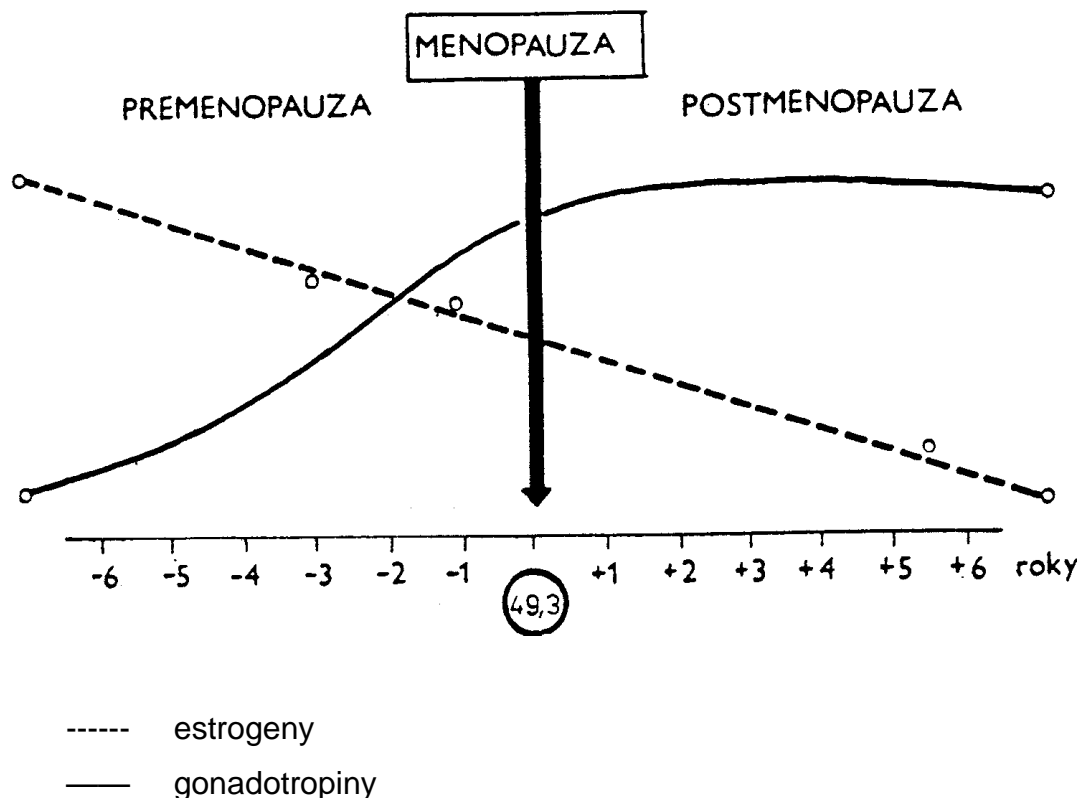
2. Luteální fáze: Za fyziologických okolností trvá rovněž 14 dnů. Z puklého folikulu se tvoří nová endokrinní žláza – žluté tělísko, které kromě estrogenů tvoří i progesteron (Papež a kol. 1981).

V první polovině menstruačního cyklu sekrece estrogenů stoupá, těsně před menstruací klesá. Malé množství progesteronu se tvoří již během proliferační fáze. K značnější produkci dochází těsně před ovulací, pak jeho tvorba stoupá s rozvojem žlutého tělíska a dosahuje maxima na konci ovulačního cyklu. Těsně před menstruací tvorba progesteronu klesá (Obr.1) (Jílek a kol. 1971).



Obrázek 1: Množství estrogenů a progesteronu v krvi v průběhu menstruačního cyklu, 0 = ovulace, (Jílek a kol. 1971).

Ukončení reprodukční aktivity a poslední menstruace se označuje menopauza. Funkce ovaria se snižuje postupně (Obr.2). U žen okolo 45. roku nastává klimakterium. Charakteristické pro toto období je nepravidelné krvácení s typickými neurovegetativními projevy, které jsou způsobeny odeznívající produkcí estrogenů (Kobilková a kol. 1990).



Obrázek 2: Vylučování estrogenu a gonadotropinů v klimakteriu (v premenopauze a postmenopauze), (Kobilková a kol.1990).

4.3 Děloha

Makroskopicky se děloha člení na horní část, rohy, tělo, zúžení a krček (fundus, cornua, corpus, isthmus a cervix).

Krček dělohy se značně liší od těla. Sliznice krčku je tlustší než v těle a je složena v charakteristicky se větvící řasy. Je na buňky chudší a tužší. Jsou do ní vloženy mucinózní žlázy, vystlané cylindrickým epitelem, vylučující hlen. Tato sliznice se neodlučuje při menstruaci.

Přechod tohoto epitelu ve vrstevnatý dlaždicový epitel děložního čípku je náhlý a přesně při zevním otvoru cervikálního kanálku (přechodní zóna). Hraniční čára mezi oběma epitelu nebývá však rovná a cylindrický epitel je často přesunut na vaginální plochu čípku a naopak. To bývá místem vzniku karcinomů čípku (Wolf 1996).

5 Výsledky řešeršních diplomových prací Horáčkové a Prokopové

Horáčková (1997) s Prokopovou (2001) se zabývaly problematikou rakoviny prsu. V jejich diplomových pracích jsme našli jen velmi málo údajů o rakovině dělohy. Proto jsme se v této kapitole zaměřili spíše na vliv okolních faktorů na ER a PR v prsní tkáni.

5.1 Výsledky diplomové práce Horáčkové

Jako zajímavost bychom zde chtěli citovat alespoň část z této práce, kdy Horáčková se snažila porovnat ER s prolaktinovými receptory.

Expresí prolaktinových receptorů (PRLr), která byla pozorována ve vzorcích tkáně rakoviny prsu, statisticky výrazně korelovala se stavem ER. Tento fakt sice přímo nesouvisí s rakovinou dělohy, ale zdá se nám to jako velmi zajímavý vliv jednoho z okolních faktorů.

Tab. 1. Korelace PRLr s ER

	ER (+)	ER (-)	celkem
PRLr (+)	13	2	15
PRLr (-)	2	8	10
celkem	15	10	25

Uvádí ale také, že nebyla nalezena žádná korelace mezi hormonovými ER i PR a prolaktinemií (Horáčková 1997 citovala z Glikman a kol.1987).

Snad tomu můžeme rozumět tak, že prolaktinémie neovlivňuje statisticky významně tvorbu ER a PR a že korelace mezi PRLr a těmito steroidními receptory je způsobena tím, že nádory negativní ve všech třech receptorech jsou exemplárním příkladem hormonálně naprosto nezávislých buněk, jejichž genom ztratil tyto vlastnosti.

Horáčková ve své diplomové práci zpracovala údaje přibližně ze 70. prací získaných vyhledáváním v databázi Medline z let 1986-1996 (červen). Zaměřila se zejména na údaje o závislosti ER a PR v nádorech prsu na věku, hranici ER pro pozitivitu, hranici PR pro pozitivitu, porovnání různých metodik stanovení ER a PR a o poměrech hladin mezi ER a PR.

Uvedla, že více než 70% autorů používalo hladinu 10 fmol/mg pro ER a PR jako hranici, nad níž pacientky nějak výrazněji reagovaly na hormonální léčbu. Pouze dva autoři použili rozdílnou hraniční hodnotu pro pacientky před a po menopauze.

Dále uvedla, že řada autorů potvrdila, že se s rostoucím věkem zvyšuje podíl ER nádorů a rostou koncentrace ER. Naopak u závislosti PR na věku našla velmi rozdílné názory – dva autoři popsali vzrůst PR s věkem, osm autorů neměnnost PR s věkem a sedm autorů klesající závislost PR na věku.

To jsou styčné body s naším úkolem, neboť hormonální změny v menopauze by mohly i v děloze měnit výsledky ER a PR.

5.2 Výsledky diplomové práce Prokopové

5.2.1 Závislost ER a PR na věku

Z problematiky nádoru prsu v této kapitole předkládáme jen některé zajímavé závěry, které Prokopová ve své diplomové práci uvedla.

Střední koncentrace (mediány) ER (s použitím biochemické metody stanovení) byly statisticky rozdílné u věkových skupin, s nejvyššími hodnotami u starších oproti mladším pacientkám s rakovinou prsu (Prokopová 2001 citovala z Ashba a kol. 1999).

Střední obsah ER (měřený biochemicky) signifikantně vzrostl u postmenopauzálních žen oproti premenopauzálním, zatímco střední obsah PR nevykázal tento rozdíl (Prokopová 2001 citovala z Raabe a kol. 1998).

Obsah steroidních receptorů mezi pre- a postmenopauzální skupinou zaznamenal významný nárůst obou receptorů, zatímco u střední věkové skupiny (45-59) došlo k významnému snížení obsahu PR a funkčnosti ER (Prokopová 2001 citovala z Nicolic Vukosavljevic a kol. 1996).

Ashba a kol. 1999 uvedl, že medián poměru PR/ER s věkem klesá, což přisuzuje zvyšování koncentrací ER s věkem (Prokopová 2001 citovala z Ashba a kol. 1999). Obdobný nález publikoval v témže roce i MUDr. Hochmann.

5.2.2 Vliv menstruačního cyklu na steroidní receptory

Prokopová usuzuje, že velký význam pro posouzení stavu ER a PR v nádorech prsu má také menstruační cyklus. Pouze dvě práce uvádějí, že nenašly vliv menstruačního cyklu na koncentraci ER a PR (Prokopová 2001 citovala z Kroman a kol.-2000, Karbowski a kol.-2000).

Dalších 5 prací tento vliv uvádí (Prokopová 2001 citovala z Pujol a kol. 1998, Mangia a kol. 1998, Nikolic-Vukosavljevic a kol. 1996, Donnay a kol. 1995, Coradini a kol. 1984), přičemž se většinou shodují v tom, že hladiny ER i PR jsou vyšší přibližně v období proliferace a menstruace (tedy 1. a 4. týden menstruačního cyklu), kdy jsou relativně nejnižší hladiny estrogenů i progesteronu. Naopak v období s vysokým hormonálním působením jsou hladiny ER a PR nižší. Ale Pujol a kol. (1998) uvádí, že v době, kdy byl vrchol koncentrace ER, byly zaznamenány nejnižší hodnoty PR – a naopak.

5.2.3 Vztah ER a PR a jejich regulace

V buňkách nádoru prsu a v normální prsní tkáni bylo pozorováno, že progesteron vede k poklesu PR nebo ER nebo obou. To může být způsobeno negativním účinkem progesteronu na produkci PR (Prokopová 2001 citovala z Donnay a kol. 1995 citoval z Wei a kol. 1988) a redukcí exprese ER (Prokopová 2001 citovala z Donnay a kol. 1995 citoval z Anderson a kol. 1989 a Williams a kol. 1991).

Regulací progesteronem se blíže zabýval Dotzlaw a kol. 1999, který publikoval, že podání progesteronu specificky snižuje zejména expresi ER- β mRNA (Prokopová 2001 citovala z Dotzlaw a kol. 1999).

O děloze Prokopová uvádí jen, že při podání potkanům 150 mg/den progestinů při adenokarcinomu endometria se střední nebo vysokou hladinou ER, progestiny snížily tuto koncentraci. Progestiny vždy snížily koncentraci PR

k hladinám, které nebylo možné detekovat (Prokopová 2001 citovala z Saygili a kol. 1998).

Horáčková a Prokopová uzavřely svou Diplomovou práci názorem, že u nádorů prsu je velmi důležité korigovat výsledky ER s věkem a stádiem menstruačního cyklu v době odběru vzorku pro receptorové vyšetření.

6 Česká časopisová literatura

6.1 Česká gynekologie

6.1.1 Šulc a kol. 1998

Šulc a kol. 1998 se zabývali poměrem ER I. typu a ER II. typu a aktivací ER. Autoři neuvádí, zda ER I. a ER II. je totožné s ER α a ER β .

ER je lokalizovaný v jádru buňky a má výraznou tendenci k dimerizaci. Po vazbě estrogenu se vzniklý komplex váže na DNA, kde působí jako aktivátor cílových genů. Molekula receptoru má několik funkčních oblastí. Klíčová je oblast pro vazbu na DNA (DNA – binding domain, DBD). Dalšími funkčními oblastmi jsou oblast pro vazbu estradiolu (ligand–binding domain, LBD), dvě oblasti pro vazbu transkripčních faktorů (TAF1 a TAF2) a některé další.

Receptor se v buňce vyskytuje ve dvou formách, volné (neaktivní) a aktivované. Po vazbě estrogenu na LBD receptoru dojde k jeho aktivaci (transformaci), která umožní vazbu receptoru na specifické úseky DNA. Aktivitu receptoru zvyšuje fosforylace na určitých místech molekuly, která je řízena působením růstových faktorů. Celý proces transformace trvá 5–30 minut.

Transformovaný receptor se váže na specifické vazebné oblasti v promotoru cílových genů, jejichž transkripce je estrogeny aktivována. Nejznámější DNA vazebná oblast pro ER se nazývá „na estrogeny reagující element“ (ERE – estrogen responsive element). ER se na něj váže pomocí své DBD.

ER II. typu jsou uloženy intracelulárně, jsou však zcela odlišné od klasického ER. V buňkách se vyskytují ve větším množství než ER I. typu, pro 17 β –estradiol však mají podstatně nižší afinitu (5–30 \times).

6.1.2 Žaloudík a kol. 1997

Žaloudík se sice zabývá problematikou nádorů prsu, ale uvedli bychom zde zajímavý výňatek z jeho práce.

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.

6.1.3 Petrlová a kol. 2004

6.1.3.1 Vliv endometriózy

Byla prokázána nízká hladina ER 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).

V některých vzorcích endometriózy se vyskytovalo nižší množství ER i PR než v eutopickém endometriu (=normálně nitroděložně umístěném) odebraném ve stejné fázi cyklu, ale tento rozdíl nebyl signifikantní. Méně receptorů bylo nalezeno i ve stromatu, vzdálenějším od žlázek endometriózy.

V eutopickém endometriu množství ER a PR nezávisí na tom, zda má žena endometriózu, či ne.

6.1.3.2 Vliv ostatních patologických procesů

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 tumoru endometria.

6.1.3.3 Vliv menstruačního cyklu

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

Receptory vykazovaly nerovnoměrné rozložení v obou skupinách eutopických endometrií v sekreční fázi cyklu a ve žlázkách endometriózy.

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 časné decidualizace bylo množství receptorů nižší.

Tab. 2. Výskyt ER

	ER ve žlázkách procento pozitivních buněk	ER ve stromatu procento pozitivních buněk
Endometrium žen bez endometriózy v proliferační fázi cyklu	95 – 100	60 – 90
Endometrium žen bez endometriózy v sekreční fázi cyklu	0 – 90	5 – 30
Atrofické endometrium	40	0 – 10
Hyperplázie	85 – 100	50 – 100
Hyperplázie s atypiemi	85	0 – 85
Metaplázie	10 – 20	0 – 90
Endometrióza	85 – 100	10 – 85
Adenomyóza	50	40
Endometrium žen s endometriózou v proliferační fázi cyklu	95 – 100	70 – 95
Endometrium žen s endometriózou v sekreční fázi cyklu	2 – 90	25 – 60
Endometrium ženy s adenomyózou	80 – 90	15 – 80

Tab. 3. Výskyt PR

	PR ve žlázkách procento pozitivních buněk	PR ve stromatu procento pozitivních buněk
Endometrium žen bez endometriózy v proliferační fázi cyklu	95 – 100	70 – 85
Endometrium žen bez endometriózy v sekreční fázi cyklu	10 – 50	90
Atrofické endometrium	90	15
Hyperplázie	90 – 100	50 – 100
Hyperplázie s atypiami	90	80
Metaplázie	0 – 85	0 – 85
Endometrióza	80 – 100	60 – 70
Adenomyóza	80 – 90	0 – 50
Endometrium žen s endometriózou v proliferační fázi cyklu	100	70 – 80
Endometrium žen s endometriózou v sekreční fázi cyklu	0 – 40	0 – 90
Endometrium ženy s adenomyózou	90	60

6.2 Stav řešení na školícím pracovišti

MUDr. Hochmann prováděl vyšetření pacientek v letech 1990 – 1995 v Pardubicích, což bylo zdokumentováno některými výzkumnými zprávami a diplomovými pracemi, ale jen z hlediska provedené metodiky. Nutno však dodat, že MUDr. Hochmann se ve svých výzkumech zaměřoval na problematiku rakoviny prsu.

Na tomto školícím pracovišti na Farmaceutické Fakultě Univerzity Karlovy Horáčková ve své diplomové práci uvedla především, že autoři převážně ignorují věkové rozdíly ER – z hlediska rozhraní pro pozitivitu a negativitu.

Tyto informace použil Dr. Hochmann ve svých dvou publikacích v roce 1999. Tyto dvě práce doprovodil grafy výsledků z Pardubic.

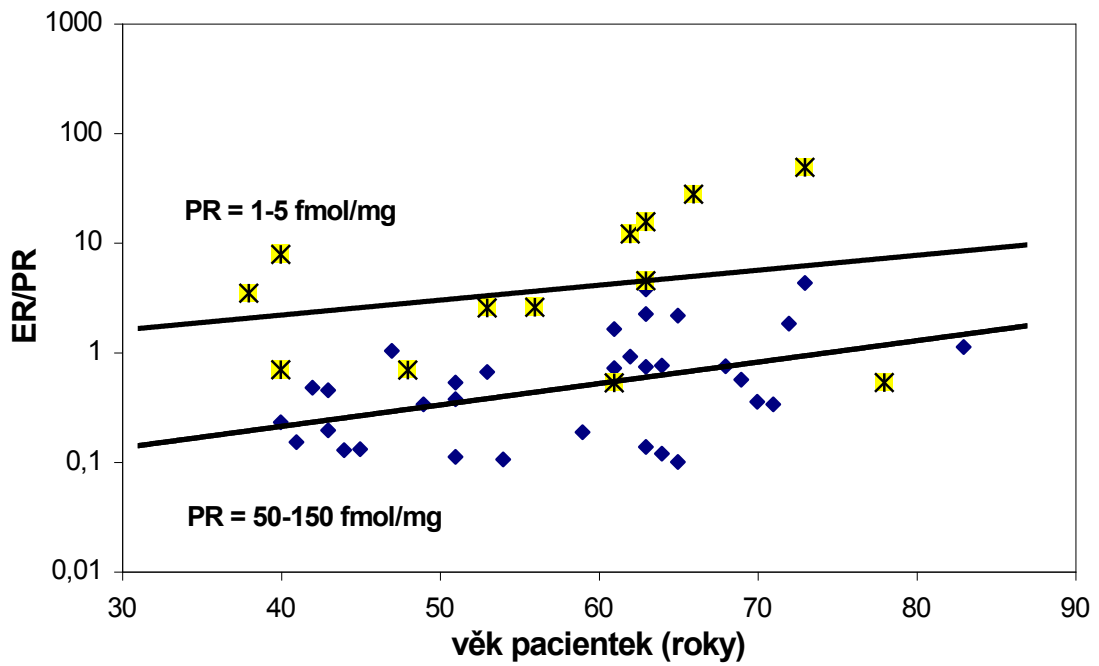
V další diplomové práci na Farmaceutické Fakultě Univerzity Karlovy Prokopová uvedla nalezené práce, které zkoumaly vliv menstruačního cyklu nebo věku na hladiny ER a PR v tkáňových vzorcích nebo na zvířatech.

Nyní MUDr. Hochmann analyzuje věkovou závislost poměru ER/PR u jmenovaných starých pardubických výsledků. Její vzestupný trend je způsoben věkovým nárůstem ER. Z následujícího grafu vyplývá, že rozhraní pro abnormální ER/PR se mění s věkem a je tedy otázkou, zda se tento názor objevuje i v pracích jiných autorů. Z toho vyplývá i jeden z cílů této bakalářské práce – nalézt v literatuře práce, které se alespoň částečně zabývají uvedeným poměrem nebo jakýmkoliv jiným poměrem receptorů (např. PRA/PRB). Tyto poznatky o nádorech dělohy by podpořily řešení problematiky nádorů prsu.

Dále z tohoto grafu vyplývá otázka věkových změn ER nebo ER/PR a otázka, zda abnormálnost ER/PR je nutno posuzovat jinak u podskupiny s vysokými PR než u podskupiny s nízkými PR.

Zároveň by tedy námi nalezené principy a údaje o receptorech v děloze měly posloužit k řešení příbuzné problematiky vlivu okolních faktorů na receptory karcinomů prsu, která je dlouhodobě sledována na školícím pracovišti.

Závislost ER/PR na věku (PR 5-50 fmol/mg vynechány)



Obrázek 3: Graf závislosti ER/PR na věku při rakovině prsu
(MUDr. Hochmann – připravováno pro publikaci).

7 Zahraniční časopisová literatura

7.1 Vliv diference na ER a PR

7.1.1 Nenádorová tkáň

Jak v cytosolické tak i v jaderné frakci byla hladina steroidních receptorů signifikantně nižší v endometriotické tkáni než v endometriu. Výsledek ukazuje, že ER a PR v endometriotické tkáni mají odlišné schéma exprese během menstruačního cyklu než v endometriu (Bergqvist a Ferno 1993).

7.1.2 Benigní nádorová tkáň

Koncentrace cytoplazmatického ER v leiomyomu ($40,5 \pm 7,6$) ($40,5 \pm 7,6$ fmol/mg) byla statisticky signifikantně větší než koncentrace v myometriu ($16,5 \pm 1,5$ fmol/mg) a statisticky signifikantně menší než koncentrace nalezená v endometriu ($131 \pm 15,1$ fmol/mg).

Koncentrace cytoplazmatického PR v leiomyomech ($104,4 \pm 41,2$ fmol/mg) byla vyšší než nalezená v myometriu ($80,8 \pm 29,9$ fmol/mg) a nižší než koncentrace v endometriu ($194,7 \pm 5,5$ fmol/mg). Avšak v obou těchto případech interindividuální variabilita zabránila statistické signifikanci (Wilson a kol. 1980).

Oba typy jak ER tak ER mRNA dávaly vyšší výsledky ve spolehlivě diagnostikovaném leiomyomu než v normálním negravidním myometriu. V negravidním myometriu byly přítomny dvě specifická vazebná místa pro 17β -estradiol (s vysokou a nízkou afinitou). Místa s vysokou afinitou byla detekována v myometriu v pozdním těhotenství a v leiomyomu. V leiomyomu se jejich kapacita se zvyšovala dvakrát až třikrát ($P < 0,001$).

Benassayag a kol. (1999) našli leiomyomové změny stavu (= koncentrace) ER. Zjistili, že pouze u některého leiomyomu se zvyšuje ER, ER mRNA a nízkoafinitní ER což nasvědčuje, že redistribuce subtypů je spojena s patologickým anebo normálním růstem myometria.

7.1.3 Maligní nádorová tkáň

Poměr ER α /ER β se snižoval statisticky signifikantně od normální k maligní endometriální tkáni ($p < 0,05$), zatímco poměr ER-P/ER-a ukazoval statistické rozdíly u normální endometriální tkáně (Mylonas a kol. 2005).

V endometriálních vzorcích byl více exprimován ERa než ERb (je nutno upozornit, že z výše uvedeného textu této práce vyplývá, že ERa nebo b není totéž, jako ER α nebo β , ale může jít i o tiskovou chybu). Expres vysokých hladin ERa a PR byly vyšší u normálních pre a postmenopauzálních tkání než v maligních tkáních. Expres PR mRNA signifikantně korelovala s ERa ve všech tkáňových typech (O'Toole a kol. 2005).

Celkové množství vazebných míst pro ER a PR v normálním endometriu byl přibližně 2–3× větší než v karcinomu endometria (Saito 1987).

Velká většina adenokarcinomů endometria má nižší koncentrace cytosolických ER a PR ve srovnání s normálním endometriem. Jaderné steroidní receptory byly upřednostňované v maligní tkáni (Neumannova a kol. 1983).

Expres ER a PR byla u vzorků hyperplázií a normálních endometrií 100% a 95%, jen expres ER a PR v endometriální rakovině byla ze 71% a 79% ($P = 0,01$) (Orejuela a kol. 2005).

Byla nalezena vysoká hladina ER α v komplexní hyperplázii a vysoká hladina PR v prosté hyperplázii bez atypií. V endometriu se expres ER α postupně snižovala od komplexní hyperplázie bez atypií k adenokarcinomu prvního stupně. V endometriu se expres PR postupně snižovala od prosté hyperplázie bez atypií k adenokarcinomu prvního stupně (Nunobiki a kol. 2003).

Všechny koregulátory ukazovaly signifikantně zvýšenou expresi mRNA v endometriálním karcinomu na rozdíl od normálního endometria. Expres mRNA každého koregulátoru ukazovala vysokou korelaci s ER α mRNA, PR mRNA a s dalšími koregulátory v normálním a v maligním endometriu. Jaderné receptorové koregulátory SRC–1, SRC–2, SRC–3 a SMRT byly nalezeny v maligním endometriu jako zcela aktivované. Tyto proteiny mohou hrát roli v rozvoji endometriální rakoviny (Kershah a kol. 2003).

Zvýšení hladiny aromatázy bylo spojeno se zvýšenou hladinou ER α a ER β a sníženou hladinou PR. Estrogen může být spojen prostřednictvím ER

s nádorovým růstem. Ze stabilní exprese aromatázy v HPV (lidský papilomavirus) a v buňkách rakoviny krčku vyplývá zvýšená buněčná proliferace, nezávislý růst, exprese ER a aktivita (Nair a kol. 2005).

Byla nalezena vysoká hladina hormonálního receptoru, převážně PR, na kondylomu (hrbolu bradavičnatého tvaru) metaplázie dlaždicového epitelu v krčku a při vysokém stupni CIN (intraepiteliální neoplázie krčku). V omezeném množství případů dlaždicového karcinomu krčku byla nalezena velmi nízká koncentrace PR. Vysoké hladiny PR korelovaly s vysokým stupněm CIN a s HPV16-18 přidruženými lézemi. ER koreloval s HPV16-18 přidruženými lézemi. Hladiny byly nezávislé na věku, stádiu menstruačního cyklu a na antikoncepci (Monsonogo a kol. 1991).

PR pozitivita byla objevena v buňkách kondylomu (2 ze 2 případů), v CIN (19 ze 26 případů) a v invazním dlaždicovém karcinomu (13 ze 22 případů) bez ohledu na fáze menstruačního cyklu (Konishi a kol. 1991).

Převládající exprese PRB byla v pěti z devíti případů rakoviny děložního krčku a v pěti z jedenácti případů rakoviny endometria. Převládající exprese PRB může být spojená s expresí maligního fenotypu nádorů v gynekologické oblasti (Fujimoto a kol. 1995).

7.2 Vliv menstruačního cyklu na hladiny ER a PR

7.2.1 Zdravá tkáň

Expresce mRNA pro ER α byla významnější než exprese mRNA ER β ve všech buněčných typech během menstruačního cyklu. V proliferační fázi endometria, byl exprimován ER α mRNA v glandulárních epiteliálních a stromatálních buňkách, zatímco exprese ER β mRNA byla převážně v glandulárních epiteliálních buňkách. Stejné rozložení bylo pozorováno v sekreční fázi, exprese ER α i ER β mRNA byla relativně slabší (Matsuzaki a kol. 1999).

Expresce ER α a β a PR byla hojnější v proliferační fázi endometria než v sekreční fázi endometria. Regulace exprese jaderných receptorů, která je závislá na menstruačním cyklu byla zjevnější v endometriu než v myometriu (Vienonen a kol. 2004).

V normálním glandulárním endometriu klesaly ER α , ER β a PR statisticky signifikantně ($p < 0,05$) od proliferační do pozdní sekreční fáze, ačkoli intenzita barvení byla horší u ER β než ER α (Mylonas a kol. 2005).

V endometriálním cytosolu při normálním menstruačním cyklu postupně rostly vrcholy hladin ER a PR v pozdní proliferační fázi, ale u PR v jaderné frakci se zvedal vrchol v časně sekreční fázi. Výsledek naznačuje, že zvýšená hladina estradiolu v krvi zvyšuje endometriální ER a PR a zvýšená hladina progesteronu v krvi po ovulaci snižuje endometriální ER a PR (Saito 1987).

Ve všech vzorcích (žlázový epitel, stroma a myometrium) byly ER a PR lokalizovány uvnitř jader cílových buněk. Maximální koncentrace ER a PR se vyskytovala ve střední až pozdní proliferační fázi menstruačního cyklu. Obsah ER klesal během sekreční fáze. Naopak obsah PR vytvořil neočekávaný komplex a asynchronně kolísal během sekreční fáze menstruačního cyklu (Lessey a kol. 1988).

Expres ERa a PR byly statisticky signifikantně vyšší v proliferační fázi endometria na rozdíl od sekreční fáze ($P < 0,05$) (O'Toole a kol. 2005).

V endometriu se hladiny ER a PR měnily během menstruačního cyklu – byly nejvyšší ve folikulární fázi. Hladina PR určená pomocí imunometody se zvyšovala během menstruačního cyklu – byla vyšší v luteální než ve folikulární fázi (Bergqvist a Ferno 1993).

Mangal a kol. (1997) měřili relativní expresi v děloze menstruuujících žen, které byly vyšetřeny pomocí endometriální biopsie. Obě izoformy PR (PRA a PRB) byly zvýšené v peri-ovulační fázi, ale hladina PRA byla vždy vyšší než PRB. Poměr PRA a PRB se měnil během menstruačního cyklu. Mezi druhým a osmým dnem PRB je téměř nezjistitelný a poměr PRA:B je větší než 10:1. Mezi dnem devátým a třináctým je poměr okolo 5:1, mezi dny čtrnáctým a šestnáctým je poměr okolo 2:1. Potom exprese PRB rapidně slábne a je prakticky nedetekovatelná na konci cyklu.

V různém hypo-estrogenickém prostředí byla exprese PRB redukována. Exogenní estrogen ve formě orální antikoncepce ve folikulární fázi zvýšil expresi PRB.

7.2.2 Nenádorově nemocná tkáň

V endometriotické tkáni se ER hladina neměnila, zůstala nízká v průběhu cyklu. V endometriotické tkáni mají ER a PR odlišné schéma exprese během menstruačního cyklu než v endometriu (Bergqvist a Ferno 1993).

Pacientky byly staré 18–40 roků a podstoupily hysterektomii pro benigní gynekologickou příčinu. Bylo analyzováno 81 normálních endometriálních vzorků (46 proliferačních, 35 sekrečních) a datováno v rané, střední a pozdní proliferační a sekreční fázi. Semikvantitativní analýza ukazovala vyšší hladiny nativní PR mRNA v rané a střední proliferační fázi endometria než v pozdní proliferační a sekreční fázi endometria ($p < 0,05$) (Marshburn a kol. 2005).

7.2.3 Nádorová tkáň

V průběhu menstruačního cyklu byly zjištěny hladiny ER a PR. Maximální rozdíly (ER a PR) byly detekovány během ovulace. Po sekreční transformaci orgánu byly specifické typy ještě detekovatelné, ale kvantitativní rozdíly byly méně výrazné. Měřitelné kvantitativní rozdíly byly doprovázeny různými molekulárními vlastnostmi PR, znázorněnými v gelu z izoelektrické fokusace.

V endometriálním adenokarcinomu byly měřeny jednoznačné kvantitativní změny obsahu steroidního receptoru, nacházely se zde signifikantně změněné receptorové charakteristiky – jejich koncentrace a také změna molekulárních vlastností PR. Měření proběhlo ve srovnání s okolní normální nenádorovou tkání v okolí nádoru (Vollmer a kol. 1990).

Hladiny ER v normálních myometriích a v celulárních leiomyomech měly tendenci být vyšší ve folikulární fázi než ve luteální fázi. V prostém leiomyomu tomu tak nebylo. Hladiny cytosolických PR v celulárním leiomyomu a v prostém leiomyomu s nulovou nebo mírnou hyalinizací právě tak jako v jejich parentálním myometriu byly hodnoty statisticky signifikantně nižší v luteální fázi než ve folikulární (Chrapusta a kol. 1999).

7.3 Vliv věku na ER a PR

7.3.1 Endometrium

7.3.1.1 Zdravá tkáň

Obsah receptorů na buňku se jasně snižoval v endometriálním stromatu s věkem. S věkem je spojená redukce hladin děložního ER. To, že věk má vztah k redukci hladin děložního ER může být způsobené různými mechanismy v různých tkáňových oblastech (Zhou Han a kol. 1989).

Poměr mRNA ER α / β byl signifikantně vyšší v endometriu u zdravých postmenopauzálních žen (27,3) ve srovnání s endometriem zdravých premenopauzálních žen (4,9) (Jazaeri a kol. 2001).

Endometrium bylo silnější u pacientek, které byly v postmenopauzálním období od 1 do 10 let ($1,48 \pm 1,31$ mm) než u pacientek, které byly v postmenopauzálním období více jak 10 let ($0,79 \pm 0,37$ mm) ($p < 0,05$). Mezi 33 vzorky postmenopauzálních endometrií byly nalezeny ER pozitivní ve žlázách ve 26 případech (78,8%) a PR pozitivní v 18 případech (54,5%). Průměrný věk těchto pacientek s ER pozitivní reaktivitou ve žlázách ($61,69 \pm 7,26$ roků) byl statisticky signifikantně nižší než u pacientek s ER negativní reaktivitou ($66,00 \pm 3,56$ roků) ($p < 0,05$). Průměrná tloušťka endometria pacientek s ER nebo PR pozitivní reaktivitou ve žlázách ($1,24 \pm 1,09$ mm a $1,47 \pm 1,20$ mm) byla signifikantně větší než u pacientek s ER nebo PR negativní reaktivitou ($0,67 \pm 0,26$ mm a $0,70 \pm 0,40$ mm) ($p < 0,05$). Bylo zjištěno postupné snižování ER ve žlázách postmenopauzálního endometria se zvyšujícím věkem (Koshiyama a kol. 1996).

7.3.1.2 Nádorová tkáň

Ve srovnání s odpovídající postmenopauzální kontrolou byl poměr ER α / β redukován u prvního stupně adenokarcinomu (3,3). Důsledkem bylo selektivní snižování ER α . Relativní množství PR-A a PR-B zůstalo nezměněno (Jazaeri a kol. 2001).

Hladina ER a PR negativně korelovala se stupněm endometriálního nádoru. ER a PR hladiny se sebou korelovaly pozitivně, ale s věkem nekorelovaly (Chambers a kol. 1988).

7.3.2 Myometrium

V myometriu byl náznak ztráty buněk, aniž by při tom byla ztráta receptorů z jednotlivých buněk (Zhou Han a kol. 1989).

Analýza receptorů steroidních hormonů a nepohlavních hormonů v leiomyomu a v odpovídajícím myometriu ukazovala různý typ exprese v nádorech různé velikosti a různém věku pacientek (Wei a kol. 2005).

7.3.3 Ostatní

Tato studie ukazuje snižující se obsah ER se stoupajícím věkem potkaních samic. Výrazné snižování děložního ER u starých potkaních samic může přispívat k nepříznivým změnám ve funkci dělohy. (Hsueh a kol. 1979).

7.4 Vliv polohy na ER a PR

7.4.1 Poloha v buňce

Jaderné a cytosolické frakce ER a PR byly měřené u 13 zdravých žen v pozdní proliferací fázi (kontrolní skupina), dále u 33 pacientek s adenokarcinomem a u 6 pacientek s maligním nálezem v endometriu.

Cytosolické hladiny ER a PR byly přítomny ve vysoké koncentraci v normální endometriální tkáni (167 a 1697 fmol/mg), které jsou signifikantně vyšší než v maligní endometriální tkáni (45 a 116 fmol/mg) a poměr cytosolických ku jaderným ER a cytosolických ku jaderným PR byl v normální skupině vysoký. Velká většina adenokarcinomů endometria má nižší koncentrace cytosolických ER a PR ve srovnání s normálním endometriem (Neumannova a kol 1983).

Morfologické a biochemické vyhodnocení ukazuje, že PRA je lokalizováno v jádře i při absenci progesteronu. Naopak velká část PRB je při absenci ligandu cytoplazmatická, ale v přítomnosti progesteronu je rapidně přemísťována do jádra. Diferenciální distribuce PRA a PRB prokázala, že je to charakteristický znak maligního a nemaligního epitelu ve 20 vzorcích archivovaných endometrií od žen s preoperační diagnózou endometriálního

karcinomu. Všechny vzorky endometriálních nádorů vykazovaly PRB v 50 nebo více procentech buněk. 5 nebo 7 nádorů bylo mírně až chudě diferencovaných, nevykazovaly PRB barvení v jádře. Jaderné PRB byly statisticky signifikantně spojeny s rostoucí nádorovou diferenciací (Leslie a kol. 2005).

Distribuce jaderných PR byla spojená se stupněm nádoru, kde nádor vysokého stupně měl signifikantně menší obsah distribuce jaderných PRA a hlavní distribuci PRB, na rozdíl od nádoru nízkého stupně (Arnett-Mansfield a kol 2004).

7.4.2 Poloha v histologických vrstvách

V děloze byla detekována výrazná imunoreaktivita ER v jádrech epitelálních, stromatálních a svalových buňkách. Podobná lokalizace byla pozorována pro ER β , ačkoliv barvení bylo slabší (Pelletier a El-Alfy 2000).

Expres ER α a ER byla sledována u vzorků získaných od žen a od opic makakus rhesus. Imunohistochemická lokalizace pomocí specifické protilátky odhalila, že exprese ER α a ER β byla v jádrech žlázek a ve stromatu. V lamíně functionalis ve žlázkách a ve stromatu klesala exprese ER α během sekreční fáze. Luminální epitel také ukazoval pozitivní imunoreaktivitu na ER β . Expres ER β klesala v jádrech žlázových buněk, ale ne ve stromatu uvnitř laminy functionalis během pozdní sekreční fáze. Hladina exprese ER α a ER β v bazální lamíně všech buněčných kompartmentů zůstala nezměněna. Byl zde jednoznačný rozdíl mezi expresí ER α a ER β ve vaskulárním endometriu a v perivaskulárních buňkách, obklopujících krevní cévky. Jen ER β byl přítomen v populaci endoteliálních buněk, ačkoli exprese obou forem ER byla v perivaskulárních buňkách (Critchley a kol. 2001).

V proliferačním endometriu se obsah obou druhů receptorů (ER a PR) zvyšoval až 6 \times , a to směrem od laminy functionalis do laminy basalis. Pozorovaný rozdíl byl méně výrazný v myometriální části tkáně. V endometriálním adenokarcinomu nebyly naměřeny jen jednoznačné kvantitativní změny obsahu steroidního receptoru, ale také signifikantně změněné receptorové prostorové typy – jejich koncentrace a také změna molekulárních vlastností PR. Měření proběhlo ve srovnání s okolní normální nenádorovou tkání v okolí nádoru (Vollmer a kol. 1990).

Byla provedena imunohistochemická lokalizace ER a PR a byla kvantifikována intenzita barvení a tkáňová distribuce ve žláзовém epitelu, ve stromatu a v myometriu. Tato analýza byla provedena u 33 pacientek v různém stádiu menstruačního cyklu a srovnána se standardním vzorkem. Bylo zjištěno, že glandulární epitel měl zmenšený obsah PR, zatímco stroma a myometrium udržovaly jednoznačně obsah PR. PR a možná ER se neshodují v různých buněčných typech uvnitř dělohy. Segregace funkce pomocí změny receptorového obsahu může být důležitým mechanismem změny růstu a diferenciací cílových tkání závislých na steroidech (Lessey a kol. 1988).

Wang a kol. (1998) došli k závěru, že oba subtypy PR byly přítomné ve žlázách a ve stromatu v proliferační fázi a oba subtypy byly dramaticky redukovány ve žlázách během sekreční fáze. PRA zůstal převládajícím typem ve stromatu během sekreční fáze a raného těhotenství. Silný efekt progesteronu na endometrium během sekreční fáze a raného těhotenství se jevil být primárně zprostředkovaný pomocí PRA ve stromatu.

7.4.3 Poloha v orgánu

Rozdíl steroidních receptorových koncentrací byl měřen v endometriu a rozdíly v děložních pozicích byly nejvyšší mezi fundem a tělem endometria. Maximální rozdíly byly detekovány během ovulace (Vollmer a kol. 1990).

Tsibris a kol. (1981) pozorovali příkré snižování hladiny ER a PR z fundu do krčku, i když endometriální hladina ER a PR kolísala během menstruačního cyklu, tento příkrý receptorový gradient přetrvával během menstruačního cyklu a po menopauze. Během menstruačního cyklu nebo po menopauze se rovnovážná disociační konstanta (ER a PR) mezi různými řezy neměnila. Ve všech řezech kromě cervikálních byly průměrné distribuční jaderné ER a PR hladiny opačné v porovnání s cytoplazmatickými hladinami ER a PR. Nejvyšší byly ve spodním uteru.

Expres ER a PR je statisticky signifikantně vyšší v transformační zóně ve srovnání s ektocervixem. Imunohistochemická lokalizace ukazovala, že pozitivní buňky na hormonální receptor jsou hlavně pozorovány v (para)bazálních a intermediálních buněčných vrstvách, jak transformační zóně, tak i v ektocervikálním epitelu. Výsledek naznačuje, že cervikální

transformační zóna může být zvýšeným rizikem rozvoje rakoviny, kvůli vysoké senzitivě na regulaci pohlavními hormony (Remoue a kol. 2003).

Nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi stavem ER v normálním cervixu a v cervikální rakovině ($P > 0,05$), ale stav PR a jeho hladina v normálním cervixu byla signifikantně vyšší než v cervikální rakovině. Hladiny PR premenopauzálních pacientek se spinocelulárním karcinomem byly signifikantně vyšší než u postmenopauzálních pacientek. Cervikální adenokarcinom obsahoval signifikantně více ER a PR než spinocelulární karcinom (Shen a kol. 1994).

7.5 Vliv chemických látek na ER a PR

7.5.1 Vliv estradiolu

Po podání jediné dávky estradiolu (0,08 μg) se rapidně snížilo množství cytoplazmatických ER, spojený s rapidním zvětšením děložní vlhké váhy, ale jen s malým vzestupem koncentrace jaderných ER. U zvířat, ovlivněných estradiolem nebyl udržován ani vzestup děložní váhy ani koncentrace jaderných ER po 24h.. ER byly přesunuty do jádra po velké dávce estradiolu (0,9 μg) (Jordan a kol. 1997).

7.5.2 Vliv tamoxifenu

7.5.2.1 Vliv tamoxifenu u lidí

Byla určována receptorová koncentrace v patologických útvarech vystavených tamoxifenové léčbě (tamoxifen je antiestrogen). Byly použity endometriální vzorky s benigní hyperplazií, s benigními polypy a karcinomem 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 žlázo a stromální ER exprese z benigní děložní hyperplazie a z benigního děložního polypu byla významně vyšší v kontrolní skupině 1 a 2 než ty, které byly získány ze studované skupiny. Celková žlázo a stromální

exprese PR byla téměř stejná ve třech těchto skupinách. Nebyla zde žádná korelace mezi dobou léčby tamoxifenem a přítomností ER a PR u různých patologických útvarů endometria u pacientek léčených tamoxifenem.

Významně nižší ER exprese byla v nejbenignějších patologických útvarech endometria, získaných od postmenopauzálních pacientek léčených tamoxifenem. Tamoxifen může mít slabý, estrogenu podobný účinek na endometrium v menopauze (Cohen a kol. 2002).

ER a PR hladiny byly významně vyšší v tamoxifenové skupině ve srovnání s kontrolní skupinou (Saygili a kol. 1997).

7.5.2.2 Vliv tamoxifenu u experimentálních zvířat

Podání tamoxifenu nedospělým samicím potkanů vytvořilo dávkově závislé snižování koncentrací cytoplazmatického ER.

V testu na děložní váhu u nedospělých potkaních samic způsoboval tamoxifen částečnou uterotropní odpověď v rozpětí dávek 0,5–8,0 µg a tytéž dávky podávané současně s estradiolem způsobily dávkově vztaženou inhibici estrogenem stimulovaných nárůstů vlhké děložní váhy a nárůstu obsahu DNA.

4 µg tamoxifenu způsobilo jednoznačný antiuterotropní efekt bez kompletní degradace cytoplazmatických ER. Jediné podání tamoxifenu (4 µg) způsobilo pomalé, ale dlouhodobé zvyšování děložní vlhké váhy spojené s pomalým snižováním cytoplazmatických ER a prodlouženým zvyšováním hladiny ER v jádrech (Jordan a kol. 1997).

Současné podání tamoxifenu samicím potkanů ve třech za sebou následujících dnech mělo za následek dávkově závislé snižování jak vlhké váhy dělohy, tak i množství dosažitelných cytoplazmatických ER. Jednorázová dávka tamoxifenu (50 µg) způsobila dlouhotrvající ztrátu cytoplazmatických ER (Rowsby a kol. 1978).

7.5.3 Vliv estrogenového trifenylytenu ICI 47 699 a ICI 3188

Estrogenový trifenylytlen ICI 47 699 (cis izomer tamoxifenu) a ICI 3188 vytvořily dávkově závislé snižování počtu dosažitelných cytoplazmatických ER. Zvýšení dávky ICI 47 699 mělo za následek zvýšení koncentrace ER uvnitř jádra (Rowsby a kol. 1978).

7.5.4 Vliv antiestrogenu ICI 164,384

Antiestrogeny snižují intracelulární obsah ER prostřednictvím zkrácení poločasu jejich životnosti.

Bylo provedeno vyšetření samic potkanů, které byly kastrovány 10 dní před analýzou. Antiestrogen ICI 164,384 (ICI) nezpůsobil stimulaci buď DNA nebo syntézy PR nad kontrolní hladinu. Měření děložních jaderných ER a cytosolické hladiny při změně vazebných testů způsobilo redukci celkové hladiny ER během 0,5h. po ovlivnění pomocí ICI. Tato hladina zůstala pod 20% za 24h.. ICI efekt na ER byl prokazatelný in vitro u estrogen – citlivé buněčné linie u potkanů TM4. ICI dramaticky redukovala hladinu ER na 5% kontrolní hodnoty za 4h.. Antagonistický efekt ICI může způsobit rapidní vymizení ER z cílových tkání (Gibson a kol. 1991).

7.5.5 Vliv danazolu

Danazol je derivát 17-ethinyl testosteronu, z čehož vyplývá i jeho androgenní aktivita. Danazol zapříčiňuje pokles ER (www.gyne.cz – 2001).

Zkoumání vlivu danazolu a triptorelinu na ER a PR bylo provedeno v potkaním endometriu a ukázalo, že receptorová hladina byla vyšší v danazolové skupině než v kontrolní skupině, ale bylo to statisticky významné jen u hladiny ER (Saygili a kol. 1997).

8 Diskuse

V této kapitole jsme se snažili shrnout nejdůležitější poznatky z jednotlivých kapitol o vlivu faktorů na hladinu ER a PR jak z českých, tak ze zahraničních odborných časopisů. Nutno však podotknout, že zahraniční časopisová literatura je mnohem bohatší na informace o této problematice.

8.1 Vliv diferenciacce na ER a PR

Podle námi nalezených abstraktů jsme došli k závěru, že vlivem ztráty diferenciacce nádorové masy se ztrácí i podíl ER a PR. S tímto názorem se ztotožňuje většina níže uvedených autorů.

8.1.1 Benigní nádorová tkáň

Našli jsme práce, které srovnávaly hladiny ER a PR v leiomyomu, endometriu a myometriu. Dva autoři se shodli (Wilson a kol. 1980, Benassayag a kol. 1999), že vyšší hladinu ER nalezneme v leiomyomu než v myometriu.

8.1.2 Maligní nádorová tkáň

Zjištění, že ER a PR v endometriálním karcinomu jsou nižší než v endometriu uvedlo 5 zahraničních a 1 česká práce (Saito 1987, Orejuela a kol. 2005, Neumannova a kol. 1983, O'Toole a kol. 2005, Nunobiki a kol. 2003, Petřlová a kol. 2004).

Pokud jsme našli opačné úvahy, šlo o jiné karcinomy nebo např. benigní formace nebo nebylo uvedeno porovnání s fyziologickým stavem (rakovina krčku Nair a kol. - 2005, dlaždicový karcinom a kondylom Monsonego a kol. 1991 a Konishi a kol. 1991). Shen a kol. (1994) také hodnotili děložní krček, nenalezli však signifikantní rozdíl mezi stavem ER v normálním krčku a v rakovině krčku ($P > 0,05$), ale stav PR a jeho hladina v normálním krčku byla signifikantně vyšší než v rakovině krčku.

Nebo šlo o obecné úvahy či jen o převahu jedné izoformy ER nebo PR nad druhou izoformou – tedy mohlo jít o nedostatek jedné z izoform. Především jsme našli pokles ER α .

Mylonas a kol. (2005) se ve své studii zaměřil pouze na poměr ER α /ER β . Tento poměr se podle této studie snižoval statisticky významně od normální k maligní endometriální tkáni.

Petrlová a kol. (2004) uvedla, že množství ER α a PR klesá se stoupajícím gradem tumoru endometria.

Nair a kol. (2005) uvádí, že zvýšená hladina ER α a ER β a snížená hladina PR je podle nich spojená se zvýšenou hladinou aromatázy, jejíž exprese koreluje v buňkách rakoviny krčku se zvýšenou buněčnou proliferací, nezávislým růstem, expresí ER a aktivitou.

Fujimoto a kol. (1995) sledoval také expresi PR a tvrdí, že převládající exprese PRB může být spojená s expresí maligního fenotypu nádorů v gynekologické oblasti.

8.2 Vliv menstruačního cyklu na ER a PR

Podle námi nalezených prací usuzujeme, že menstruační cyklus má veliký vliv na hladinu steroidních receptorů. Nenašli jsme ani jednu práci, která by nepotvrdila naše zjištění. To je vhodné použít jako argument pro otázky nádorů prsu, kde jsou kolem vlivu menstruačního cyklu na ER a PR dosud rozepře a nebyl vyvinut korekční výpočet pro pacientky, které byly operovány (a tyto excize vyšetřeny na ER a PR) v nestandardní fázi menstruačního cyklu.

To, že mnoho autorů se ztotožňuje s názorem, že hladina steroidních receptorů je vyšší v proliferační fázi by se dalo vysvětlit sníženou hladinou hormonu estrogeneru. Navíc, estrogen zaktivuje některé buňky k mitotickému procesu a tím se zvýší množství hormonálně aktivních buněk.

Dalším převládajícím názorem bylo snížení hladiny receptorů v sekreční fázi. Podle našeho názoru zde funguje opačný princip než ve fázi proliferace. Buňky pod vlivem vysoké hladiny estrogeneru snižují koncentraci receptorů, aby nebyly přehlceny signálem.

8.2.1 Zdravá tkáň

Některé práce hodnotily poměr mezi jednotlivými subtypy receptorů. Matsuzaki a kol. (1999) zjistili, že exprese ER α je během menstruačního cyklu daleko významnější než exprese ER β .

Ostatní autoři se shodovali (Vienonen a kol. 2004, O'Toole a kol. 2005, Mylonas a kol. 2005, Marshburn a kol. 2005), že hladina ER a PR je vyšší v proliferační fázi na rozdíl od sekreční fáze menstruačního cyklu.

Z české odborné literatury bychom se zmínili o práci Petrlové a kol. (2004). Ta studovala endometria v pozdně sekreční fázi až do fáze časně decidualizace, kde bylo detekováno pouze 5% buněk s ER ve stromatu, 3% buněk s PR ve žlázkách a 20% buněk s PR ve stromatu. Obou receptorů se tedy vyskytovalo méně, resp. nižší počet pozitivních buněk.

Jen dva autoři měli jiný názor o chování PR při menstruačním cyklu. Saito (1987) uvedl, že v jaderné frakci v endometriálním cytosolu se zvedal vrchol PR v časně sekreční fázi. Lessey a kol. (1988) publikoval poznatek, že PR obsah asynchronně kolísá během sekreční fáze menstruačního cyklu.

Zajímavá byla studie Mangala a kol. 1997, která hodnotila poměr izoform PRA/PRB během menstruačního cyklu. Zjistili, že mezi devátým a třináctým dnem je poměr (PRA/PRB) okolo 5:1.

8.2.2 Nádorová tkáň

Chrapusta a kol. (1999) hodnotil stav ER a PR v myometriu a v leiomyomech. Hladiny ER v normálních myometriích a v celulárních leiomyomech měly tendenci být vyšší ve folikulární fázi než v luteální fázi. V prostém leiomyomu tomu tak nebylo.

Hladina cytosolických PR byla ve všech případech v luteální fázi statisticky signifikantně nižší než ve folikulární.

Vollmer a kol. (1990) sledoval vliv menstruačního cyklu v endometriálním adenokarcinomu. Byly měřeny jednoznačné kvantitativní změny obsahu steroidního receptoru. Změny se týkaly jejich koncentrace a také molekulárních vlastností PR.

8.3 Vliv věku na ER a PR

Jen málo prací hodnotilo věk versus ER a PR. Ne všechny studie se shodují v názoru jak ovlivňuje věk hladinu receptorů. Zde se rozcházíme s poznatky, nalezenými při studiu rakoviny prsu. Zatímco u prsu se s věkem hladina receptoru zvyšuje, u dělohy je zaznamenán spíše opačný trend. Mohlo by to být způsobeno tím, že pokles hormonů po menopauze udělá z funkční děložní tkáň chudou nefunkční a do značné míry tedy i bezreceptorovou tkáň. U prsu působí jiný princip. Zde je pokles hormonů vlivem věku kompenzován vzestupem receptorů.

Koshiyama a kol. (1996) a Zhou Han a kol. (1989) shodně potvrdili snižující se hladinu ER s věkem. Zhou Han a kol. (1989) sledovali ještě hladiny v myometriu, kde zjistili, že zde byl náznak ztráty buněk, aniž by při tom byla patrná ztráta receptorů z jednotlivých buněk. Nalezli jsme také práci, která tento problém hodnotí u potkanů (Hsueh a kol. 1979). Studie ukazuje snižující se obsah ER se stoupajícím věkem potkaních samic. Jazaeri a kol. (2001) ale tvrdí opak, že poměr mRNA ER α / β byl signifikantně vyšší v endometriu u zdravých postmenopauzálních žen ve srovnání s endometriem zdravých premenopauzálních žen.

Chambers a kol. (1988) ve své pracích uvádí, že nenašli korelaci mezi věkem pacientky a receptorovou hladinou.

8.4 Vliv polohy na ER a PR

Zde se autoři neshodují lokalizací vyšetřované oblasti a proto jsou nalezené informace různorodé.

8.4.1 Poloha v buňce

V naší literatuře je k této kapitole zmínka v práci Šulce a kol. 1998, který publikoval, že ER je lokalizovaný v jádru buňky a má výraznou tendenci k dimerizaci. ER II. typu jsou uloženy intracelulárně, jsou však zcela odlišné

od klasického ER. V buňkách se vyskytují ve větším množství než ER I. typu, pro 17 β -estradiol však mají podstatně nižší afinitu (5–30 \times).

Dva autoři se shodují (Leslie a kol. 2005, Arnett-Mansfield a kol 2004), že jaderné PRB jsou spojené s nádorovou diferenciací.

8.4.2 Poloha v histologických vrstvách

Critchley a kol. (2001) a Wang a kol. (1998) hodnotili jaderné subtypy ER a PR ve žlázkách a ve stromatu.

Critchley a kol. (2001) zjistili, že exprese ER α klesala v lamíně functionalis ve žlázkách a stromatu během sekreční fáze. Exprese ER β klesala v jádrech žlázkových buněk, ale ne ve stromatu uvnitř laminy functionalis během pozdní sekreční fáze. Wang a kol (1998) došli k závěru, že oba subtypy PR byly přítomné ve žlázkách a ve stromatu v proliferační fázi a oba subtypy byly dramaticky redukovány ve žlázkách během sekreční fáze. PRA zůstal jako převládající typ ve stromatu během sekreční fáze.

Vollmer a kol. (1990) pozorovali zvyšování ER a PR v proliferačním endometriu směrem od laminy functionalis do laminy basalis. Doplnili to však o informaci, že v endometriálním adenokarcinomu našli změnu koncentrací a molekulárních vlastností PR.

8.4.3 Poloha v orgánu

Vollmer a kol. (1990), Tsibris a kol. (1981) se shodovali, že největší rozdíly ER a PR jsou od fundu ke krčku. Tsibris a kol. (1981) to ještě doplnil o informaci, že pozorovali příkré snižování hladiny ER a PR z fundu do krčku.

Expresy ER a PR je statisticky signifikantně vyšší v transformační zóně ve srovnání s ektocervixem. Transformační zóna krčku může být zvýšeným rizikem rozvoje rakoviny kvůli vysoké senzitivitě na regulaci pohlavními hormony (Remoue a kol. 2003).

8.5 Vliv chemických látek na ER a PR

8.5.1 Vliv estradiolu a tamoxifenu

Jordan a kol. (1997) zkoumali vliv estradiolu na jaderné i cytoplazmatické ER. Po podání jediné dávky estradiolu (0,08 µg) se rapidně snížilo množství cytoplazmatických ER spojený s rapidním zvětšením děložní vlhké váhy ale jen s malým vzestupem koncentrace jaderných ER.

Rowsby a kol. (1978) a Jordan a kol. (1997) se shodli, že buď jediné podání tamoxifenu (4 µg) nebo podání tamoxifenu ve třech za sebou následujících dnech vytvořilo dávkově závislé snižování koncentrací cytoplazmatického ER. Ale neshodli se ve změně děložní vlhké váhy. Rowsby a kol. (1978) tvrdil, že současné podání tamoxifenu ve třech za sebou následujících dnech mělo za následek dávkově závislé snižování vlhké váhy dělohy. Jordan a kol. (1997) došel k výsledku, že jediné podání tamoxifenu (4µg) způsobilo pomalé, ale dlouhodobé zvyšování děložní vlhké váhy.

8.5.2 Vliv ostatních látek

Rowsby a kol. (1978): Estrogenový trifenylyetylen ICI 47 699 a ICI 3188 vytvořily dávkově závislé snižování množství cytoplazmatických ER. Zvýšení dávky ICI 47 699 mělo za následek zvýšení koncentrace ER uvnitř jádra. Gibson a kol. (1991) došel také ke stejnému výsledku co se týče jiného derivátu ICI (164,384) a hladiny ER: ICI dramaticky redukovala hladinu ER na 5% kontrolní hodnoty za 4h.

Saygili a kol. (1997) zkoumal vliv danazolu a triptorelinu na ER a PR v potkaním endometriu. Receptorová hladina byla vyšší v danazolové skupině než v kontrolní skupině, ale bylo to statisticky významné jen u hladiny ER.

8.6 Porovnání nádoru prsu a dělohy z hlediska vlivu některých faktorů na ER a PR

Horáčková se zabývala vlivy okolních faktorů na rakovinu prsu, popisovala např. faktor věku. Uvedla, že řada autorů potvrdila, že se

s rostoucím věkem zvyšuje podíl ER(+) nádorů a rostou koncentrace ER. Naopak u závislosti PR na věku našla velmi rozdílné názory. Prokopová, která také studovala problematiku rakoviny prsu se v této rovině shoduje s Horáčkovou když tvrdí, že se obsah receptorů s věkem zvyšuje. Jeden autor z její studie uvádí, že u střední věkové skupiny došlo ke snížení PR a funkčnosti ER.

Zkusili jsme to tedy porovnat s dělohou. V první řadě je ale nutné dodat, že jsme našli pouze práce zabývající se problémem děloha versus ER. Zde se shodovali tři autoři, že s rostoucím věkem se snižuje hladina ER. V tom případě jde ale o receptory ve zdravém endometriu. Naopak, v případě patologických útvarů dva autoři tento názor vyvracejí. Nenašli korelaci mezi věkem pacientky a receptorovou hladinou. Práce, zabývající se faktorem věku a PR vzhledem k děloze nebylo v našich silách najít.

Dalším faktorem je menstruační cyklus; zde se shodujeme s Horáčkovou a Prokopovou, že hladina ER nebo PR je vyšší v proliferační fázi na rozdíl od sekreční fáze menstruačního cyklu.

Na rozdíl od Prokopové a Horáčkové jsme se ještě ve své práci zabývali faktorem diference, polohy a chemických látek.

9 Závěr

Vyšetření ER a PR je používáno k rozhodování o způsobu léčby nádorů dělohy. Avšak existuje nebezpečí vzniku falešné negativy nebo falešné positivity těchto receptorů a tím nebezpečí chybné léčby. Proto je nutno zabezpečit, aby před operací byly některé arteficiální vlivy eliminovány (např. přerušением hormonální léčby klimakterických obtíží). U některých jiných vlivů by bylo vhodné vypracovat matematický způsob korekce (např. vliv vyšetření v nevhodné fázi ovariálního cyklu).

Faktory zvyšující koncentraci ER v děloze (především v endometriu a jeho nádorech) jsou především proliferální fáze menstruačního cyklu, z chemických látek jsou to tamoxifen, estradiol, estrogenový trifenyletylen ICI 47 699, ICI 318, danazol a triptorelin.

Naopak snížení ER jsme našli při vlivu sekreční fáze menstruačního cyklu, dále (jen u zdravé tkáně) věku pacientek a dále vlivem diferenciacce, kdy se množství snižovalo v závislosti na stupni nádoru. Také vliv polohy zde má význam, ER se snižují směrem z fundu ke krčku.

V případě PR lze říci, že jejich koncentrace v děloze (především v endometriu a jeho nádorech) byla vyšší v proliferální fázi menstruačního cyklu.

Snížené hladiny PR jsme našli v sekreční fázi menstruačního cyklu a u vlivu diferenciacce platí stejný princip jako u ER. PR se také snižují směrem z fundu ke krčku.

Vlivy věku nebylo možné u PR zhodnotit pro nedostatek vědeckých publikací. Také v případě dalších vlivů je literatura o PR chudší než u ER.

Zjistili jsme, že jak česká, tak zahraniční časopisová literatura jsou chudé na faktor věku. Myslíme si, že tento faktor také výrazně ovlivňuje jednotlivé hladiny jak ER tak i PR, ale přes veškeré naše úsilí se nám nepodařilo tento úsudek prokázat. Zvláště pak u ER, kde jsme u dělohy našli opačné údaje než u prsu, by bylo vhodné zabezpečit spolehlivost tohoto zjištění větším počtem odkazů.

Považujeme za nutné připomenout, že zahraniční časopisová literatura je bohatší na informace o problematice kterou zkoumáme, než česká časopisová literatura. Musíme však dodat, že česká časopisová literatura nezaostává ve svých faktech za zahraniční časopisovou literaturou, jen jí není mnoho a proto z ní nelze porovnávat jednotlivé úsudky.

10 Seznam použitých zkratek

CIN	cervical intraepithelial neoplasia (intraepiteliální neoplázie krčku)
DBD	DNA binding domain (DNA vázající doména)
ER	estrogenové receptory
ER α	estrogenové receptory alfa
ER β	estrogenové receptory beta
ERE	estrogen responsive element (estrogen responzivní element)
fmol/mg	femtomol na miligram
HPV	lidský papilomavirus
LBD	ligand binding domain (ligand vázající doména)
PR	progesteronové receptory
PRLr	prolaktinové receptory
RRE	raloxifen responsive element
TAF	transkripční faktor
SMRT	silencing mediator of retinoid and thyroid receptors (utlumovače transkripce retinoidního a tyroidního receptoru)
SRC-1,2,3	steroid receptor coactivator (koaktivátory steroidního receptoru)

11 Seznam literatury

ARNETT-MANSFIELD RL, DEFAZIO A, MOTE PA, CLARKE CL.: *Subnuclear distribution of progesterone receptors A and B in normal and malignant endometrium*. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Mar;89(3):1429-42.

BENASSAYAG C., LEROY M. J., RIGOURD V., ROBERT B., HONORÉ J. C., MIGNOT T. M., VACHER-LAVENU M. C., CHAPRON C., AND 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 276: E1112-E1118, 1999; 0193-1849/99 \$5.00, Vol. 276, Issue 6, E1112-E1118, June 1999.

BERGQVIST A, FERNO M.: *Oestrogen and progesterone receptors in endometriotic tissue and endometrium: comparison of different cycle phases and ages*. Hum Reprod. 1993 Dec;8(12):2211-7.

COHEN I., BEYTH 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 pathologie*. Gynecol Oncol. 2002.

CRITCHLEY HILARY O. D., ROBERT M. BRENNER, TERESA A. HENDERSON, KARIN WILLIAMS, NIHAR R. NAYAK, OV D. SLAYDEN, MICHAEL R. MILLAR AND PHILIPPA T. K. SAUNDERS: *Estrogen Receptor β , But Not Estrogen Receptor α , Is Present in the Vascular Endothelium of the Human and Nonhuman Primate Endometrium*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Vol. 86, No. 3 1370-1378 Copyright © 2001 by The Endocrine Society.

CHAMBERS JT, MACLUSKY N, EISENFELD A, KOHORN EI, LAWRENCE R, SCHWARTZ PE: *Estrogen and progestin receptor levels as prognosticators for survival in endometrial cancer*. Gynecol Oncol. 1988 Sep;31(1):65-81.

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, Vol. 5, No. 6, 559-564, June 1999.

FUJIMOTO J, ICHIGO S, HORI M, NISHIGAKI M, TAMAYA T.: *Expression of progesterone receptor form A and B mRNAs in gynecologic malignant tumors*. Tumour Biol. 1995;16(4):254-60.

GIBSON, M K; NEMMERS, L A; BECKMAN, W C, JR; DAVIS, V L; CURTIS, S W; KORACH, K S: *The mechanism of ICI 164,384 antiestrogenicity involves rapid loss of estrogen receptor in uterine tissue*. Endocrinology Volume 129, Issue 4, October 1991, Pages 2000-2010 ISSN: 0013-7227.

HAN ZHOU, KOKKONEN GERTRUDE C. AND ROTH GEORGE S.: *Effect of aging on populations of estrogen receptor-containing cells in the rat uterus.* Experimental Cell Research Volume 180, Issue 1, January 1989, Pages 234-242.

HANČ O, PÁDR Z: *Hormony.* Praha, Academia, 1989: 188-94.

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

HOCHMANN: *Diagnostické využití poměru PR ku ER v karcinomech mléčné žlázy.* Klinická onkologie 12 5/99.

HOCHMANN: *Vliv věku na množství ER v karcinomu prsu.* Klinická onkologie 12 1/99.

HSUEH A. J.W., ERICKSON G. F., AND LU K. H.: *Changes in Uterine Estrogen Receptor and Morphology in Aging Female Rats.* 1. *Biology of Reproduction*, Vol 21, 793-800, Copyright © 1979 by Society for the Study of Reproduction.

JAZAERI AA, NUNES KJ, DALTON MS, XU MH, SHUPNIK MA, RICE LW: *Well-differentiated endometrial adenocarcinomas and poorly differentiated mixed mullerian tumors have altered ER and PR isoform expression.* *Oncogene* 20 (47): 6965-6969 OCT 18 2001, ISSN: 0950-9232.

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* Volume 7, Issue 2, April 1977, Pages 177-192.

KERSHAH SM, DESOUKI MM, KOTERBA KL, ROWAN BG: *Expression of estrogen receptor coregulators in normal and malignant human endometrium.* *Gynecologic oncology* 92 (1): 304-313 Januar 2004 ISSN: 0090-8258.

KONISHI, I; FUJII, S; NONOGAKI, H; NANBU, Y; IWAI, T; MORI, T: *Immunohistochemical analysis of estrogen receptors, progesterone receptors, Ki-67 antigen, and human papillomavirus DNA in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix.* *Cancer* Volume 68, Issue 6, September 15, 1991, Pages 1340-1350 ISSN: 0008-543X.

KRIKUN GRACIELA, SCHATZ FREDERICK, TAYLOR ROBERT, CRITCHLEY HILARY O. D., ROGERS PETER A. W., HUANG JOSEPH AND LOCKWOOD CHARLES J.: *Endometrial Endothelial Cell Steroid Receptor Expression and Steroid Effects on Gene Expression.* *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 90, No. 3 1812-1818 Copyright © 2005 by The Endocrine Society.

KOSHIYAMA M, YOSHIDA M, TAKEMURA M, YURA Y, MATSUSHITA K, HAYASHI M, TAUCHI K, KONISHI I, MORI T: *Immunohistochemical analysis of distribution of estrogen receptors and progesterone receptors in the postmenopausal endometrium.* *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996 Sep;75(8):702-6.

LESLIE KIMBERLY K., STEIN MARY-PAT, KUMAR NIRMALA S., DAI DONGHAI, STEPHENS JANET, WANDINGER-NESS ANGELA AND H. GLUECK DEBORAH: *Progesterone receptor isoform identification and subcellular localization in endometrial cancer*. Gynecologic Oncology Volume 96, Issue 1, January 2005, Pages 32-41.

LESSEY BA, AP KILLAM, DA METZGER, AF HANEY, GL GREENE AND KS MCCARTY JR: *Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Vol 67, 334-340, Copyright © 1988 by Endocrine Society.

MANGAL RAKESH K., WIEHLE RONALD D., ALFRED N. POINDEXTER, AND NANCY L. WEIGEL: *Differential expression of uterine progesterone receptor forms A and B during the menstrual cycle*. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology Volume 63, Issues 4-6, November-December 1997, Pages 195-202.

MARSHBURN P.B., J. ZHANG, Z. BAHRANI-MOSTAFAVI, B.S. HURST, M.L. MATTHEWS AND J. WAGSTAFF: *Variant Progesterone Receptor mRNAs Are Expressed in Human Endometrium During all Phases of the Menstrual Cycle*. Fertility and Sterility Volume 84, Supplement 1, September 2005, Page S9.

MONSONEGO, J; MAGDELENAT, H; CATALAN, F; COSCAS, Y; ZERAT, L; SASTRE, X: *Estrogen and progesterone receptors in cervical human papillomavirus related lesions*. International Journal Of Cancer. Journal International Du Cancer Volume 48, Issue 4, June 19, 1991, Pages 533-539, ISSN: 0020-7136.

MYLONAS I, JESCHKE U, SHABANI N, KUHN C, KRIEGEL S, KUPKA MS, FRIESE K: *Normal and malignant human endometrium express immunohistochemically estrogen receptor alpha (ER-alpha), estrogen receptor β (ER- β) and progesterone receptor (PR)*. Anticancer research 25 (3A): 1679-1686 May-Jun 2005.

NAIR HB, LUTHRA R, KIRMA N, LIU YG, FLOWERS L, EVANS D, TEKMAL RR.: *Induction of aromatase expression in cervical carcinomas: effects of endogenous estrogen on cervical cancer cell proliferation*. Cancer Res. 2005 Dec 1;65(23):11164-73.

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 Feb;61(2):181-8.

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 53 (12): 846-852 Dec 2003, ISSN: 1320-5463.

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 Volume 97, Issue 2, May 2005, Pages 483-488.

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 Volume 51, Issue 2, 16 June 2005, Pages 187-198.

PELLETIER GEORGES AND EL-ALFY MOHAMED: *Immunocytochemical Localization of Estrogen Receptors α and β in the Human Reproductive Organs.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Vol. 85, No. 12 4835-4840 Copyright © 2000 by The Endocrine Society.

PETRLOVÁ 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.

PROKOPOVÁ : *Markery nádorů prsu (estrogenové a progesteronové receptory).* Diplomová práce, školitel Hochmann J., Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta University Karlovy, Hradec Králové, 2001.

REMOUE F, JACOBS N, MIOT V, BONIVER J, DELVENNE P: *High intraepithelial expression of estrogen and progesterone receptors in the transformation zone of the uterine cervix.* American journal of obstetrics and gynecology 189 (6): 1660-1665 Dec 2003.

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

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 Volume 78, Issue 1, July 1978, Pages 71-81 ISSN: 0022-0795.

MATSUZAKI SACHIKO, TAKAO FUKAYA, TAKASHI SUZUKI, TAKASHI MURAKAMI, HIRONOBU SASANO AND AKIRA YAJIMA: *Oestrogen receptor α and β mRNA expression in human endometrium throughout the menstrual cycle.* Molecular Human Reproduction, Vol. 5, No. 6, 559-564, June 1999.

SAYGILI U, USLU T, YORUKOGLU K, DOGAN E, ERTEN O.: *Estrogen and progesterone receptor manipulations in castrated rat uterus models and the clinical adaptation.* Gynecologic onkology, 1997.

SAITO N: *Biochemical analysis of estrogen receptor and progesterone receptor in normal uterus and endometrial carcinoma*. Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. 1987 Feb 20;63(2):87-101.

SHEN K, YUENG W, NGAN H: *Estrogen and progesterone receptors in normal cervix and primary cervical carcinoma*. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 1994 May;29(5):284-8, 317-8.

ŠULC T., ŠTĚPÁN J.: *Receptory a mechanismus působení v kosti*. Česká gynekologie 63, 1998, č.3 s. 244-248.

TSIBRIS JOHN C. M., FORT EARREL L., CAZENAVE CRAIG R., CANTOR BERNARD, BARDAWIL WADI A., NOTELOVITZ MORRIS AND SPELLACY WILLIAM N.: *The uneven distribution of estrogen and progesterone receptors in human endometrium*. Journal of Steroid Biochemistry Volume 14, Issue 10, October 1981, Pages 997-1003.

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.

VIONENEN ANNIKA MS, MIETTINEN SUSANNA MS, BLÄUER MERJA PhD, MARTIKAINEN PAULA M MD, PhD, TOMÁS EIJA MD, PhD, HEINONEN PENTTI K. MD, PhD AND YLIKOMI TIMO MD, PhD: *Expression of nuclear receptors and cofactors in human endometrium and myometrium*. Journal of the Society for Gynecologic Investigation Volume 11, Issue 2, February 2004, Pages 104-112.

VOKURKA M., HUGO J. a kol. *Velký lékařský slovník*. Maxdorf Praha 2005, str. 174.

VOLLMER GÜNTER, KNIEWE MARGIT, MEYN UTE, TUCHEL LARA, ARNHOLDT HANS AND KNUPPEN RUDOLF: *Spatial and molecular aspects of estrogen and progesterone receptor expression in human uteri and uterine carcinomas*. Journal of Steroid Biochemistry Volume 36, Issues 1-2, 8 June 1990, Pages 43-55.

WANG H, HO CRITCHLEY, RW KELLY, D SHEN AND DT BAIRD: *Progesterone receptor subtype B is differentially regulated in human endometrial stroma*. Molecular Human Reproduction, Vol 4, 407-412, Copyright © 1998 by Oxford University Press.

WEI JJ, CHIRIBOGA L, MITTAL K: *Expression profile of the tumorigenic factors associated with tumor size and sex steroid hormone status in uterine leiomyomata*. Fertil Steril. 2005 Aug;84(2):474-84.

WHITEHEAD M, TOWNSEND P, PRYSE-DAVIES J, et al. *Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium*. N Engl J Med 1981; 305:1599-1605.

WILSON EA, YANG F, AND REES ED: *Estradiol and progesterone binding in uterine leiomyomata and in normal uterine tissues*. Obstetrics & Gynecology 1980;55:20-24.

WOLF J.: *Histologie*, SZN Praha 1996 str. 663.

www.gyne.cz: www.gyne.cz/clanky/2001/601cl5.htm, 2001.

www.jergym.hiedu: <http://www.jergym.hiedu.cz/~canovm/alkaloid/prirlatk/h3.html>,
2006, Michael Canov.

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