
Expres p53, Ki-67, bcl-2, c-erb-2, estrogenového, a progesteronového receptoru v endometriálním karcinomu

es. Gynek.
2008, 73, . 4
s. 222-227

Expression of p53, Ki-67, bcl-2, c-erb-2, estrogen, and progesterone receptors in endometrial cancer

Pilka R.,¹ Míčková I.,² Lubušský M.,¹ Dušková M.,³ Říčanová M.,¹ Kudela M.¹

¹ Porodnicko-gynekologická klinika, LF UP aUP, Olomouc,

² Ústav lékařské genetiky, LF UP aFN Olomouc,

³ Ústav patologické anatomie, LF UP aFN Olomouc

ABSTRACT

Objective: To assess the immunohistochemical expression of p53, bcl-2, c-erb-2, Ki-67, estrogen and progesterone receptors in endometrial cancer patients.

Design: Experimental study.

Setting: Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Human Genetics, Department of Pathology, Palacky University Medical School and University Hospital, Olomouc.

Methods: We studied 103 cases of primary untreated endometrial carcinoma in which the p53, bcl-2, c-erb-2, Ki-67, estrogen and progesterone receptor antigens were investigated by an immunohistochemical method. We evaluated the correlations among the immunohistochemical staining assessed by histoscore, and the age, grading, depth of invasion, stage of the neoplasia and extrauterine disease.

Results: Mean age was 67 years (range 35-90). p53, bcl-2, c-erb-2, Ki-67, estrogen and progesterone receptors were positive in 49 (48%), 81 (79%), 18 (17%), 99 (96%), 73 (70%) and 87 (84%) patients respectively. There was no clear association between immunohistochemical parameters and the age of patients. p53 and Ki-67 overexpression was found to be related to poor grade of differentiation, deeper myometrial invasion, advanced stage of neoplasia and extrauterine spread of disease. Immunostaining for bcl-2 correlated inversely with FIGO stage, while c-erb-2 was overexpressed in tumors with deeper myometrial invasion. Estrogen and progesterone receptor positive tumors showed statistically significant association with clinicopathological parameters of better clinical outcome.

Conclusion: The overexpression of p53 and Ki-67 seems to indicate more malignant phenotype, while bcl-2 and c-erb-2 may have a limited role in the identification of high-risk tumors.

Key words: endometrial cancer, immunohistochemistry, prognostic factors.

SOUHRN

Cíl studie: Zjistit pomocí imunohistochemického vyšetření expresi p53, bcl-2, c-erb-2, Ki-67, estrogenového a progesteronového receptoru u pacientek s karcinomem endometria.

Typ studie: Experimentální studie.

Název sídlo pracoviště: Porodnicko-gynekologická klinika, Ústav lékařské genetiky, Ústav patologie, LFUP aFN Olomouc.

Metodika: Studovali jsme 103 případy primárně neléčeného karcinomu endometria, u nichž jsme pomocí imunohistochemického vyšetření stanovovali přítomnost p53, bcl-2, c-erb-2, Ki-67, estrogenového a progesteronového receptoru. Stanovili jsme korelace mezi imunohistochemickým barvením zhodnoteným pomocí histoskóre, věkem, grade, hloubkou invaze, klinickým stadiem a metastatickým šířením.

Výsledky: Průměrný věk byl 67 let (rozmezí 35-90). p53, bcl-2, c-erb-2, Ki-67, estrogenový a progesteronový receptor byly pozitivní u 49 (48 %), 81 (79 %), 18 (17 %), 99 (96 %), 73 (70 %) a 87 (84 %) pacientek. Nebyla nalezena jasná závislost mezi imunohistochemickými parametry a věkem pacientek. Zvýšená expres p53 a Ki-67 korelovala se špatnou diferenciací, hlubokou invazí do myometria, pokročilým klinickým stadiem a metastatickým šířením. Imunohistochemické barvení pro bcl-2 korelovalo inverzně s FIGO stadiem, zatímco c-erb-2 bylo zvýšeně exprimováno u nádorů s hlubokou myometrální invazí. Nádory s pozitivními estrogenovými a progesteronovými receptory vykazovaly další klinickopatologické parametry spojené s lepší prognózou.

Závěr: Zvýšená expres p53 a Ki-67 zřejmě indikuje malignější fenotyp, zatímco bcl-2 a c-erb-2 mohou mít do určité míry omezený význam pro identifikaci vysoce rizikových nádorů.

Klíčová slova: endometriální karcinom, imunohistochemie, prognostický faktor.

ÚVOD

Endometriální karcinom je nej čast ějším gynekologick ěm zhoubn ěm onemocn ěn ěm v ěesk ě republice a jeho incidence b ěhem posledn ěch 30 let neust ěle roste [54]. Pr ěb ěh onemocn ěn ě z ěvis ě na v ěku p ěi diagn ěze, histologick ěm typu, stavu hormon ěln ěch receptor ě, klinick ěm stadiu a dal ěch faktorech. Je z ějm ě, ěe tyto údaje odr ě Źej ě složitou etiologii onemocn ěn ě, kter ě zahrnuje jak endogenn ě, tak exogenn ě faktory [46]. Ikdy ě je v ě t ěšina p ě ěpad ě endometri ěln ěho karcinomu sporadick ěm onemocn ěn ěm, n ě kter ě vznikaj ě na heredit ěrn ěm podklad ě (p ěibli ěn ě 10 %) [56]. D ěležitou roli p ěi vzniku tohoto onemocn ěn ě hraj ě faktory ěivotn ěho prost ěd ě. Rostoucí frekvence v ěskytu onemocn ěn ě je ěasto vysv ětlov ěna dietn ěmi a hormon ěln ěmi vlivy a rovn ě tak st ěrnut ěm ěensk ě populace. Mezi rizikov ě faktory byly za ěeny nadv ěha, neoponovan ě exogenn ě estrogenov ě terapie, diabetes mellitus a sn ěm spojen ě hormon ěln ě disbalance a syndrom polycystick ěch ovar ě [14, 39, 42, 46].

Prim ěrn ě l ě bou je asi pro 90 % ěen endometri ěln ěm karcinomem chirurgie. Standardn ěm v ěkonem, v p ě ěpad ě proveditelnosti, je hysterektomie soboustrannou adnektomi ě [46, 52]. V mnoha studi ěch bylo prok ěz ěno, ěe systematick ě p ěn ěvn ě lymfadenektomie zp ěs ě uje mo ěn ěst ě progn ězov ěn ě upacientek [2, 32]. Na druhou stranu v ěak bylo pops ěno v ě ěěě procento komplikac ě upacientek po lymfadenektomii a je ěj ě vliv na d ělku p ě ěit ě z st ěv ě nad ěle nejasn ě [2, 3, 53]. V ad ě p ě ěpad ě je ip ěi lokalizovan ěm onemocn ěn ěm pr ěb ěh onemocn ěn ě velmi agresivn ě, a proto je docela ěiroce pou ěz ěv ěna poopera ěn ě p ěn ěvn ě radioterapie. Randomizovan ě studie prok ěz ěly lep ěě lok ěln ě kontrolu onemocn ěn ě po zevn ěm o z ěn ě, ale na druhou stranu tato l ě ba nep ěinesla prodlou ěn ě d ělky p ě ěit ě. Adjuvantn ě gestagenn ě l ě ba nep ěedstavovala v randomizovan ěch studi ěch ě ědn ě p ě ěnos pro pacientky [30]. Po kompletn ě l ě b ě endometri ěln ěho karcinomu je rutin ěn ě prov ěd ěna dispenzarizace, a to zejm ěna v prvn ěch 2-3 letech po chirurgick ě l ě b ě, kdy je diagnostikov ěno nejv ě t ěě procento recidiv [36]. N ě kte ě ě auto ěi zd ěraz ěj ě, ěe a s n ě detekce recidiv zlep ěě ěance na jejich l ě bu [41]. L ě ba recidiv endometri ěln ěho karcinomu je v ěak do zna ěn ě m ěry kontroverzn ě a je ěj ě vliv na p ě ěit ě pacientek nebyl prok ěz ěn ě. Jako velmi neuspokojuj ěc ě se uk ězala rovn ě ě senzitivita v ěěet ěn ě vr ěmci dispenzarizace [36].

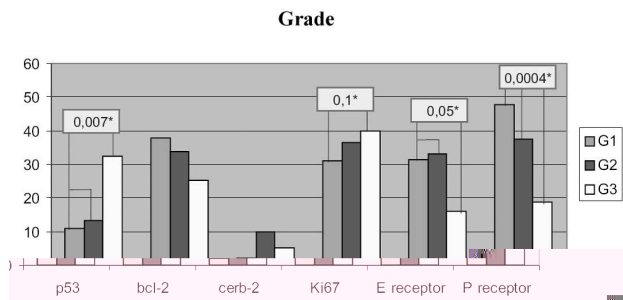
Pro zlep ěn ě l ě by adispenzarizace pacientek endometri ěln ěm karcinomem byla studov ěna a da prognostick ěch faktor ě. Identifikace vysoce rizikov ěch skupin by umo ěnila konzervativn ě l ě bu upacientek s dobrou progn ězou a rezervovat ě ěinnou a radik ěln ě ěě l ě bu pro nemocn ě agresivn ě ěěěmi typy n ěd ěr ě. Mezi tradi ěn ě prognostick ě faktory pat ě ě v ěk, parita, stadium onemocn ěn ě, histologick ě typ, histologick ě grade, hloubka myometr ěln ě invaze, DNA ploidita, vaskul ěrn ě invaze a posti ěen ě lymfatick ěch uzlin. Pro zlep ěn ě l ě by adispenzarizace pacientek endometri ěln ěm karcinomem byla studov ěna a da prognostick ěch faktor ě [19, 26, 46]. Identifikace vysoce rizikov ěch skupin by umo ě Ź-

nila konzervativn ě l ě bu upacientek s dobrou progn ězou a rezervovat ě ěinnou a radik ěln ě ěě l ě bu pro nemocn ě agresivn ě ěěěmi typy n ěd ěr ě. Mezi tradi ěn ě prognostick ě faktory pat ě ě v ěk, parita, stadium onemocn ěn ě, histologick ě typ, histologick ě grade, hloubka myometr ěln ě invaze, DNA ploidita, vaskul ěrn ě invaze a posti ěen ě lymfatick ěch uzlin [43]. V soua s n ě dob ě je pom ěrn ě ěiroce akceptovan ě n ězor, ěe proces kancerogeneze je mnohostupn ěv ě d ě. a da studi ě prok ěz ěla, ěe z v ěěen ě exprese onkogen ě s je ěch naru ěen ěmi nebo konstitutivn ě aktivovan ěmi sign ěln ěmi kask ědami je spojen ě smalign ě transformac ě [17]. Stejn ě tak je pro endometri ěln ě karcinom charakteristick ě ěirok ě ěk ěala genetick ěch alterac ě. Abnorm ěln ě exprese p53 tumor supresorov ěho genu je u endometri ěln ěho karcinomu spojov ěna s agresivn ěmi histologick ěmi typy, pokro ěil ěm stadiem onemocn ěn ě a krat ěě dobou p ě ěit ě [13, 27]. Vn ě kter ěch studi ěch v ěak jeho prognostick ě dopad nebyl nezávisl ě na jin ěch faktorech [29, 33].

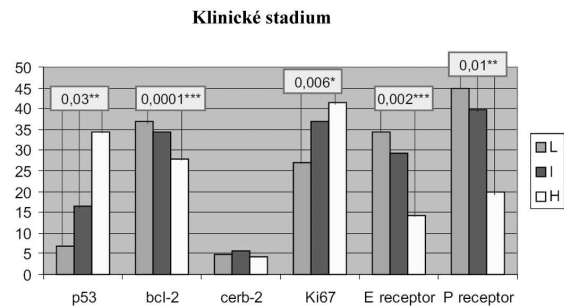
Amplifikace a z v ěěen ě exprese onkogen u HER-2/neu (n ě kdy ozna ěovan ě jako c-erb-B2) se vyskytuje ve 20 a ě 40 % endometri ěln ěch karcinom ě a je spojov ěna s negativn ěmi prognostick ěmi faktory, jako je pokro ěil ě stupe ě onemocn ěn ě a n ě ěěěě stupe ě histologick ě diferenciace [55]. Negativn ě prognostick ě dopad exprese HER-2/neu byl dokumentov ěn vn ě kter ěch, ale ne ve v ěěch studi ěch, a tak klinick ě v ěu ěit ěm z ěn ě exprese tohoto faktoru z st ěv ě dosud nejasn ě [29, 40]. Ztr ěta exprese proto-onkogen u bcl-2 je u endometri ěln ěho karcinomu spojov ěna s hor ěě progn ězou, v ě t ěě hloubkou myometr ěln ě invaze, pokro ěil ěěěm stupn ěm onemocn ěn ě a v ěěěě pravd ě podobnost ě lymfatick ěch metast ěz [47]. Z v ěěen ě proliferac ěn ě kapacita je jedn ěm ze z ěkladn ěch rys ě n ěd ěrov ěch bun ěk. V ě t ěěina endometri ěln ěch karcinom ě exprimuje n ězk ě proliferac ěn ě index Ki-67 a m ě p ě ěznivou progn ězu, zat ěmco v ě t ěěina ser ězn ěch a „clear cell“ karcinom ě m ě vysok ě proliferac ěn ě index Ki-67 a ěpatnou progn ězu [10]. Estrogenov ě (ER) a progesteronov ě (PR) receptory jsou p ě ětomn ě jak v epiteli ěln ěch, tak ve strom ěln ěch bun ěk ěch endometria. a da studi ě prok ěz ěla, ěe p ě ětomnost a mo ěn ěstv ě t ěchto steroidn ěch receptor ě koreluje se stadiem n ěd ěru, gradingem a p ě ěit ěm [16, 23, 31, 32]. Je pravd ě podobn ě, ěe informace z ěsk an ě ze z ěn ě exprese n ěd ěrov ěch imunohistochemick ěch marker ě mohou v budoucnu p ě ěst ke sn ě ěen ě radikalit y chirurgick ě a radiac ěn ě terapie. C ělem na ěě pr ěce bylo imunohistochemick ě stanoven ě exprese molekul ěrn ě biologick ěch marker ě a je ěj ěch korelace s klinicko-patologick ěmi prognostick ěmi faktory endometri ěln ěho karcinomu.

MATER ě ěL AMETODIKA

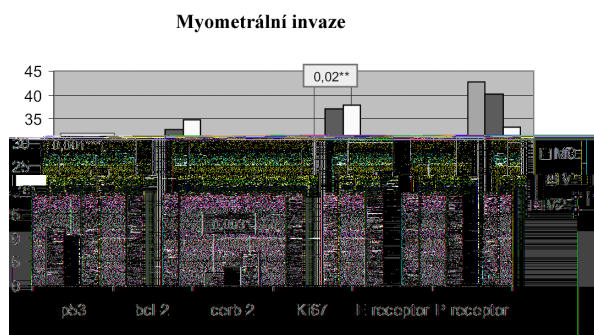
V obd ěb ě od ledna 2004 do ěervna 2007 jsme studovali 103 p ě ěpad ě prim ěrn ě nel ě en ěho karcinomu endometria. Biopsie endometria z ěsk an ě od pacientek se suspektn ěm onemocn ěn ěm byly standardn ě fixov ěny do 24 hodin ve formal ěnu a zataven y do parafinu a d ěle zpracov ěny pro ě ěly histopatologick ěho stanoven ě dia-



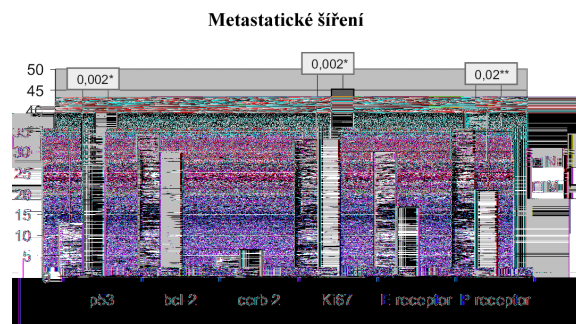
Graf 1
* Kolmogorov v-Smirnov v test



Graf 3
* Kolmogorov v-Smirnov v test
** Mann v-Whitneyho test
*** Wald v-Wolfowitz v test



Graf 2
* Kolmogorov v-Smirnov v test
** Kruskal v-Wallis v test
*** Mann v-Whitney v test



Graf 4
* Kolmogorov-Smirnov v test
** Mann v-Whitney v test

gnózy. Při potvrzení nálezů endometriálního karcinomu byly z materiálu získané tkáňové vzorky ošetřeny a imuno-histochemicky zbarveny na sklíčkách povlečených Vectabondem (Vector). Pro detekci p53, bcl-2, HER-2/neu, Ki-67 (Dako, Glostrup, Dánsko), byla použita standardní nepřímá imunohistochemická technika používající biotinylované příslušné sekundární králičí nebo myší protilátky následně streptavidinovou peroxidázou. Aktivita peroxidázy byla vizualizována diaminobenzidinem. V každém sadu vzorků byl zařazen preparát endometriální tkáň se známou imunoreaktivitou stejně tak negativní kontrola, tzn. skla inkubovaná strispuřem místo příslušných protilátek. Intenzita barvení byla semikvantitativně hodnocena jako „0“ pro preparáty bez přítomného barvení, „1“ pro slabé barvení, „2“ pro středně silné barvení a „3“ pro silné barvení. Dále bylo kalkulováno „histoskóre“, tzn. (% buněk se stupněm barvení „1“ \times 1) + (% buněk se stupněm barvení „2“ \times 2) + (% buněk se stupněm barvení „3“ \times 3). Součástí byla vytvořena vnitřní kontrola pro intenzitu barvení „1“. Poté jsme stanovili korelace mezi imunohistochemickým barvením zhodnoceným pomocí histoskóre, v němž grade, hloubkou invaze (M0 – bez invaze; M1 – invaze do poloviny myometria; M2 – invaze do více než poloviny myometria), metastatickým šířením (N – metastatické šíření nepřítomno; M – metastázy přítomny). Na základě rizika recidivy byly nádory dále rozděleny do tří kategorií. Nízké rizikové nádory (low-risk: L) (stadium IA/B, grade 1/2) jsou ome-

zeny na děložnímu lůžku ainvadují do méně než poloviny tloušťky myometria. Nádory středně rizikové (Intermediate-risk: I) (stadium I, G3; IC, II) jsou omezeny na děložnímu lůžku ainvadují do více než poloviny tloušťky myometria nebo do děložního hrdla. Uvysoké rizikových nádorů (High-risk: H) (stadium III) jsou přítomny metastázy do ovarií, pochvy nebo lymfatických uzlin. Riziko recidivy je pro nízké rizikové nádory přibližně 5 %, pro středně rizikové nádory 10 % a pro vysoké rizikové nádory 14-42 % [32]. Klinickopatologické parametry byly hodnoceny na základě definitivního histopatologického vyšetření po chirurgické léčbě.

VÝSLEDKY

Průměrný věk byl 67 let (rozmezí 35-90). U všech pacientek byla provedena abdominální hysterektomie s oboustrannou adnexektomií. Systematická pánevní lymfadenektomie byla provedena u 75 (72,5 %) rizikových pacientek.

p53, bcl-2, c-erb-2, Ki-67, estrogenový a progesteronový receptor byly pozitivní u 49 (48 %), 81 (79 %), 18 (17 %), 99 (96 %), 73 (70 %) a 87 (84 %) pacientek. Nebyla nalezena jasná závislost mezi imunohistochemickými parametry a věkem pacientek. Zvýšená exprese p53 a Ki-67 korelovala se špatnou diferenciací, hloubkou

invazí do myometria, pokročilým klinickým stadiem a metastatickým šířením. Imunohistochemické barvení pro bcl-2 korelovalo s FIGO stadiem, zatímco c-erb-2 bylo zvýšeně exprimováno u nádorů s hlubokou myometriální invazí. Nádory s pozitivními estrogenovými a progesteronovými receptory vykazovaly další klinickopatologické parametry spojené s lepší prognózou (graf 1-4). Při statistickém zpracování dat byly pro zjištění vztahu mezi prognostickými faktory použity χ^2 test a nepárový t-test. Hladina statistické významnosti byla stanovena pro $p < 0,05$.

DISKUSE

Zvýšená expresí p53 korelovala se špatnou diferenciací, hlubokou invazí do myometria, pokročilým klinickým stadiem a metastatickým šířením. Naše práce dokládá souvislost mezi zvýšenou expresí p53 a nepříznivými prognostickými faktory u primárního endometriálního karcinomu [8, 10, 22, 49, 50]. Geisler et al. navíc prokázali, že p53 imunoreaktivita může predikovat recidivaci u pacientek s endometriálním karcinodem [12]. Naproti tomu Gossett et al. neprokázali v multivariabilní analýze u žláznatého cyklu (včetně p53) schopnost nezávisle předpovídat recidivu nebo smrt u pacientek s endometriálním karcinodem [15]. Nedávno Pijnenborg et al. prokázali zvýšenou expresi proteinu p53 u recidivujících nádorů, což podporuje hypotézu, že p53 se podílí na nádorové progresi a procesu metastazování u endometriálního karcinomu [38]. Podobný závěr předpokládají i výsledky naší práce. Bcl-2 zlepšuje přežití buněk tím, že inhibuje programovanou buněčnou apoptózu. Předpokládá se, že zvýšená expresie bcl-2 může být významným členem v rámci kancerogeneze u některých typů nádorů [20, 51]. Dosud nebylo jednoznačně prokázáno, zda bcl-2 předpovídá maligní progresi endometriálního karcinomu. Naše práce jsme nenalezli souvislost bcl-2 expresie se stupněm diferenciace nádoru, hloubkou myometriální invaze a postižením lymfatických uzlin. V souladu s prací Ohkouchiho et al. jsme naopak prokázali postupně se snižující expresi bcl-2 s rostoucím stadiem onemocnění [35]. Mechanismus snížené expresie bcl-2 u pokročilých endometriálních karcinomů není známý. Expresie bcl-2 je alespoň částečně regulována estrogenem a p53 v několika experimentálních systémech [21, 28]. Pokročilé endometriální karcinomy jsou často spojeny se ztrátou estrogenových receptorů a mutací p53 a tyto molekulární změny mohou do určité míry vysvětlit ztrátu expresie bcl-2 u nádorů. U nádorů, zejména u karcinomu prsu, je zvýšená expresie onkogenu c-erb-2 spojována s horší prognózou [18, 24]. U karcinomu endometria tak jasná asociace mezi expresí c-erb-2, klinickopatologickými prognostickými faktory a prognózou dosud nalezena nebyla [1, 4, 7, 40]. Naše práce jsme prokázali zvýšenou expresi c-erb-2

u nádorů s hlubší myometriální invazí, zatímco Reinartz et al. udávají korelaci c-erb-2 expresie s histopatologickým typem nádoru, stejně jako Rolitsky et al., kteří popisují souasnou pozitivní korelaci expresie c-erb-2 s nádorovou diferenciací [44, 45]. Na rozdílných výsledcích ujednotlivých studií se v případě c-erb-2 expresie mohou do značné míry podílet dosud nejednotné diagnostické postupy, používající buď metodiky imunohistochemické, nebo metodiky FISH a případně CISH.

Ki-67 expresie korelovala s naší prací se špatnou diferenciací, hlubokou invazí, pokročilým stadiem a metastatickým šířením. Geisler et al. prokázali pomocí multivariabilní analýzy u 147 pacientek s endometriálním karcinodem, že Ki-67 je nezávislým prognostickým indikátorem přežití [11]. Pansare et al. naproti tomu neprokázali žádnou korelaci mezi Ki-67, histologickým typem, grade nebo klinickým stadiem onemocnění [37]. Ve své prospektivní studii zahrnující 115 pacientek dokládají Salvesen et al. částečnou v souladu s našimi údaji, úzký vztah mezi expresí Ki-67, stadiem dle FIGO, histologickým typem, grade a pravděpodobností přežití [48].

Expresie ER a PR s naší prací korelovala s inverzním stupněm diferenciace nádoru a klinickým stadiem onemocnění, což je v souladu s výsledky dříve publikovaných prací a podporuje nám ke standardnímu vyhodnocování těchto receptorů u pacientek s endometriálním karcinodem ve stadiu Ia-II [5, 23, 34]. Na které práce uvádí, že PR je silnějším prognostickým faktorem než ER [9, 25]. To je v souladu s našimi zjištěnou korelací mezi expresí PR a metastatickým šířením onemocnění do lymfatických uzlin.

ZÁVĚR

Zvýšená expresie p53 korelovala se špatnou diferenciací, hlubokou invazí do myometria, pokročilým klinickým stadiem a metastatickým šířením. Naše práce dokládá souvislost mezi zvýšenou expresí p53 a nepříznivými prognostickými faktory u primárního endometriálního karcinomu. Naše práce jsme nenalezli souvislost bcl-2 expresie se stupněm diferenciace nádoru, hloubkou myometriální invaze a postižením lymfatických uzlin. V souladu s prací Ohkouchiho et al. jsme naopak prokázali postupně se snižující expresi bcl-2 s rostoucím stadiem onemocnění [35]. Mechanismus snížené expresie bcl-2 u pokročilých endometriálních karcinomů není známý. Expresie bcl-2 je alespoň částečně regulována estrogenem a p53 v několika experimentálních systémech [21, 28]. Pokročilé endometriální karcinomy jsou často spojeny se ztrátou estrogenových receptorů a mutací p53 a tyto molekulární změny mohou do určité míry vysvětlit ztrátu expresie bcl-2 u nádorů. U nádorů, zejména u karcinomu prsu, je zvýšená expresie onkogenu c-erb-2 spojována s horší prognózou [18, 24]. U karcinomu endometria tak jasná asociace mezi expresí c-erb-2, klinickopatologickými prognostickými faktory a prognózou dosud nalezena nebyla [1, 4, 7, 40]. Naše práce jsme prokázali zvýšenou expresi c-erb-2

Tato studie byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR 9098-4/2006.

LITERATURA

1. Backe, J., Gassel, AM., Krebs, S., et al. Immunohistochemically detected HER-2/neu-expression and prognosis in endometrial carcinoma. Arch Gynecol Obstet, 1997, 259, 4, p.189-195.
2. Candiani, GB., Belloni, C., Maggi, R., et al. Evaluation of different surgical approaches in the treatment of endometrial cancer at FIGO stage I. Gynecol Oncol, 1990, 37, 1, p.6-8.
3. Corn, BW., Lanciano, RM., Greven, KM., et al. Impact of improved irradiation technique, age, and lymph node sampling on the severe complication rate of surgically staged endometrial can-

- cer patients: multivariate analysis. *J Clin Oncol*, 1994, 12, 3, p.510-515.
4. **Coronado, PJ., Vidart, JA., Lopez-asenjo, JA., et al.** P53 overexpression predicts endometrial carcinoma recurrence better than HER-2/neu overexpression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001, 98, 1, p.103-108.
 5. **Creasman, WT.** Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer*, 1993, 71, 4, Suppl., p.1467-1470.
 6. **Creutzberg, CL., van Putten, WL., Koper, PC., et al.** Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet*, 2000, 355, 9213, p.1404-1411.
 7. **Czerwenka, K., Lu, Y., Heuss, F.** Amplification and expression of the c-erbB-2 oncogene in normal, hyperplastic, and malignant endometria. *Int J Gynecol Pathol*, 1995, 14, 2, p.98-106.
 8. **Erdem, O., Erdem, M., Dursun, A., et al.** Angiogenesis, p53, and bcl-2 expression as prognostic indicators in endometrial cancer: comparison with traditional clinicopathologic variables. *Int J Gynecol Pathol*, 2003, 22, 3, p.254-260.
 9. **Fukuda, K., Mori, M., Uchiyama, M., et al.** Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1998, 69, 3, p.220-225.
 10. **Gassel, AM., Backe, J., Krebs, S., et al.** Endometrial carcinoma: immunohistochemically detected proliferation index is a prognosticator of long-term outcome. *J Clin Pathol*, 1998, 51, 1, p.25-29.
 11. **Geisler, JP., Geisler, HE., Miller, GA., et al.** MIB-1 in endometrial carcinoma: prognostic significance with 5-year follow-up. *Gynecol Oncol*, 1999, 75, 3, p.432-436.
 12. **Geisler, JP., Geisler, HE., Wiemann, MC., et al.** p53 expression as a prognostic indicator of 5-year survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 1999, 74, 3, p.468-471.
 13. **Geisler, JP., Wiemann, MC., Zhou, Z., et al.** p53 as a prognostic indicator in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 1996, 61, 2, p.245-248.
 14. **Goodman, MT., Hankin, JH., Wilkens, LR., et al.** Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 1997, 57, 22, p.5077-5085.
 15. **Gossett, DR., Alo, P., Bristow, RE., et al.** Inability of immunohistochemistry to predict clinical outcomes of endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*, 2004, 14, 1, p.145-151.
 16. **Halperin, R., Zehavi, S., Habler, L., et al.** Comparative immunohistochemical study of endometrioid and serous papillary carcinoma of endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2001, 22, 2, p.122-126.
 17. **Hanahan, D., Weinberg, RA.** The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000, 100, 1, p.57-70.
 18. **Heinze, T., Jonas, S., Karsten, A., et al.** Determination of the oncogenes p53 and C-erb B2 in the tumour cytosols of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and correlation to survival time. *Anticancer Res*, 1999, 19, (4A), p.2501-2503.
 19. **Hrachovec, P., Pilka, R., Dzvínčuk, P., Kudela, M.** Rizikové apotektivní faktory karcinomu endometria. *Gynekolog*, 2001, 3, s.120-122.
 20. **Chen, Y., Sato, M., Fujimura, S., et al.** Expression of Bcl-2, Bax, and p53 proteins in carcinogenesis of squamous cell lung cancer. *Anticancer Res*, 1999, 19, (2B), p.1351-1356.
 21. **Choi, KC., Kang, SK., Tai, CJ., et al.** Estradiol up-regulates antiapoptotic Bcl-2 messenger ribonucleic acid and protein in tumorigenic ovarian surface epithelium cells. *Endocrinology*, 2001, 142, 6, p.2351-2360.
 22. **Ito, K., Sasano, H., Matsunaga, G., et al.** Correlations between p21 expression and clinicopathological findings, p53 gene and protein alterations, and survival in patients with endometrial carcinoma. *J Pathol*, 1997, 183, 3, p.318-324.
 23. **Kadar, N., Malfetano, JH., Homesley, HD.** Steroid receptor concentrations in endometrial carcinoma: effect on survival in surgically staged patients. *Gynecol Oncol*, 1993, 50, 3, p. 281-286.
 24. **Kakar, S., Puangsuwan, N., Stevens, JM., et al.** HER-2/neu assessment in breast cancer by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization: comparison of results and correlation with survival. *Mol Diagn*, 2000, 5, 3, p.199-207.
 25. **Kleine, W., Maier, T., Geyer, H., et al.** Estrogen and progesterone receptors in endometrial cancer and their prognostic relevance. *Gynecol Oncol*, 1990, 38, 1, p.59-65.
 26. **Kudela, M., Pilka, R.** Is there areal risk in patients with endometrial carcinoma undergoing diagnostic hysteroscopy (HSC)? *Eur J Gynaecol Oncol*, 2001, 22, 5, p.342-344.
 27. **Lax, SF., Pizer, ES., Ronnett, BM., et al.** Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *Hum Pathol*, 1998, 29, 6, p.551-558.
 28. **Liu, G., Schwartz, JA Brooks, SC.** p53 down-regulates ER-responsive genes by interfering with the binding of ER to ERE. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 264, 2, p.359-364.
 29. **Lukes, AS., Kohler, MF., Pieper, CF., et al.** Multivariable analysis of DNA ploidy, p53, and HER-2/neu as prognostic factors in endometrial cancer. *Cancer*, 1994, 73, 9, p.2380-2385.
 30. **Martin-Hirsch, PL., Lilford, RJ., Jarvis, GJ.** Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and meta-analyses of published randomised controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1996, 65, 2, p.201-207.
 31. **Morris, PC., Anderson, JR., Anderson, B., et al.** Steroid hormone receptor content and lymph node status in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 1995, 56, 3, p.406-411.
 32. **Morrow, CP., Bundy, BN., Kurman, RJ., et al.** Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: aGynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 1991, 40, 1, p.55-65.
 33. **Nordstrom, B., Strang, P., Lindgren, A., et al.** Endometrial carcinoma: the prognostic impact of papillary serous carcinoma (UPSC) in relation to nuclear grade, DNA ploidy and p53 expression. *Anticancer Res*, 1996, 16, 2, p.899-904.
 34. **Nyholm, HC., Christensen, IJ Nielsen, AL.** Progesterone receptor levels independently predict survival in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*, 1995, 59, 3, p.347-351.
 35. **Ohkouchi, T., Sakuragi, N., Watari, H., et al.** Prognostic significance of Bcl-2, p53 overexpression, and lymph node metastasis in surgically staged endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 187, 2, p.353-359.
 36. **Owen, P., Duncan, ID.** Is there any value in the long term follow up of women treated for endometrial cancer? *Br J Obstet Gynaecol*, 1996, 103, 7, p.710-713.
 37. **Pansare, V., Munkarah, AR., Schimp, V., et al.** Increased expression of hypoxia-inducible factor 1alpha in type I and type II endometrial carcinomas. *Mod Pathol*, 2007, 20, 1, p.35-43.
 38. **Pijnenborg, JM., van de Broek, L., Dam de Veen, GC., et al.** TP53 overexpression in recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2006, 100, 2, p.397-404.
 39. **Pike, MC., Peters, RK., Cozen, W., et al.** Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89, 15, p.1110-1116.
 40. **Pisani, AL., Barbuto, DA., Chen, D., et al.** HER-2/neu, p53, and DNA analyses as prognosticators for survival in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*, 1995, 85, (5 Pt 1) p.729-734.
 41. **Podczaski, E., Kaminski, P., Gurski, K., et al.** Detection and patterns of treatment failure in 300 consecutive cases of "early" endometrial cancer after primary surgery. *Gynecol Oncol*, 1992, 47, 3, p.323-327.
 42. **Potischman, N., Hoover, RN., Brinton, LA., et al.** Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88, 16, p.1127-1135.
 43. **Prat, J.** Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol*, 2004, 35, 6, p.649-662.
 44. **Reinartz, JJ., George, E., Lindgren, BR., et al.** Expression of p53, transforming growth factor alpha, epidermal growth factor receptor, and c-erbB-2 in endometrial carcinoma and correlation with survival and known predictors of survival. *Hum Pathol*, 1994, 25, 10, p.1075-1083.
 45. **Rolitsky, CD., Theil, KS., McGaughy, VR., et al.** HER-2/neu amplification and overexpression in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*, 1999, 18, 2, p.138-143.
 46. **Rose, PG.** Endometrial carcinoma. *N Engl J Med*, 1996, 335, 9, p.640-649.
 47. **Sakuragi, N., Ohkouchi, T., Hareyama, H., et al.** Bcl-2 expression and prognosis of patients with endometrial carcinoma. *Int J Cancer*, 1998, 79, 2, p.153-158.
 48. **Salvesen, HB., Iversen, OE, Akslen, LA.** Identification of high-risk patients by assessment of nuclear Ki-67 expression in a prospective study of endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res*, 1998, 4, 11, p.2779-2785.

49. Salvesen, HB., Iversen, OE, Akslen, LA. Prognostic significance of angiogenesis and Ki-67, p53, and p21 expression: a population-based endometrial carcinoma study. *J Clin Oncol*, 1999, 17, 5, p.1382-1390.
50. Soong, R., Knowles, S., Williams, KE., et al. Overexpression of p53 protein is an independent prognostic indicator in human endometrial carcinoma. *Br J Cancer*, 1996, 74, 4, p.562-537.
51. Stattin, P., Damber, JE., Karlberg, L., et al. Bcl-2 immunoreactivity in prostate tumorigenesis in relation to prostatic intraepithelial neoplasia, grade, hormonal status, metastatic growth and survival. *Urol Res*, 1996, 24, 5, p.257-264.
52. Svoboda, B. Guidelines efektivní léčebné péče. Zhoubné nádory tlustého a děložního. In *Onkologie gynekologické a mamologické, Sborník přednášek*. Brno, 1999; s.59-64.
53. Trimble, EL., Kosary, C., Park, RC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 1998, 71, 3, p.340-343.
54. ÚZIS. Zdravotnická statistika, Národní onkologický registr. In Praha, 2000, s.51.
55. Wang, D., Konishi, I., Koshiyama, M., et al. Expression of c-erbB-2 protein and epidermal growth receptor in endometrial carcinomas. Correlation with clinicopathologic and sex steroid receptor status. *Cancer*, 1993, 72, 9, p.2628-2637.
56. Watson, P., Vasen, HF., Mecklin, JP., et al. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Med*, 1994, 96, 6, p.516-520.

1. Doc.MUDr.Radovan Pilka, PhD
 Porodnicko gynekologická klinika
 FN aLF UP
 I.P. Pavlova 6
 775 20 Olomouc

Věk žen podstupujících léčbu neplodnosti roste

The Age of Women Treated for Infertility Increases

es. Gynek.
 2008, 73, 4
 s. 227-230

Sobek A. ml.¹, Vodička J.¹, Hladíková B.¹, Tkadlec E.², Sobek A.¹

¹FERTIMED, Centrum pro léčbu neplodnosti, Olomouc

²Katedra ekologie a ŽP, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého, Olomouc

ABSTRACT

Objective: The age of women at first child in the Czech Republic increases. We investigated whether this trend translates into the group of patients treated for infertility by IVF.

Setting: Fertimed, infertility centre, Olomouc.

Methods: We summoned data from 4689 women treated for infertility in our centre. We investigated the age of the patient, FSH levels, E2 levels, number of FSH units needed for ovarian stimulation, number of oocytes and embryos. We analysed the results by the method of regression analysis.

Results: We found that the mean age increased from 28.7 to 32 years in a period of 10 years. We also demonstrated that the increasing age was accompanied by a decrease in ovarian function.

Conclusion: Women older than 32 years should be informed about the decreased ability to conceive. The treatment of women for infertility can be complicated by the growing age of patients in coming decades.

Key words: infertility, age of a woman, ovarian function.

SOUHRN

Cíl studie: Průměrný věk prvorodiček v České republice stoupá. Projevuje se tento trend i v populaci žen léčených pro neplodnost metodou IVF?

Název sídlo pracoviště: Fertimed, centrum pro léčbu neplodnosti, Olomouc.

Metodika: Shromáždili jsme data od 4689 pacientek léčených na našem pracovišti pro neplodnost. U každé pacientky jsme vyhodnotili věk v době provedení IVF, bazální hladiny FSH, hladinu E2 při aplikaci choriového gonadotropinu (hCG), množství jednotek FSH potřebných pro stimulaci ovarií, počet získaných oocytů a počet embryí. Časový trend ve věku žen jsme ve zkoumaném období analyzovali metodou regresní analýzy.

Výsledky: V průběhu 10 let jsme zjistili růst průměrného věku z 28,7 na 32 let. Vzrůst průměrného věku pacientek s sebou přinesl zhoršení parametrů souvisejících s činností ovarií.

Závěr: Nad věk 32 let je již nutné informovat pacientky o nižší schopnosti otěhotnět. V příštích dekádách může být léčba neplodnosti rostoucím věkem pacientek výrazně komplikována.

Klíčová slova: neplodnost, věk ženy, činnost ovarií.