

---

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

Čes. Gynek.  
2008, 73, č. 4  
s. 222-227

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

---

Pilka R.,<sup>1</sup> Míčková I.,<sup>2</sup> Lubušský M.,<sup>1</sup> Dušková M.,<sup>3</sup> Říčánková M.,<sup>1</sup> Kudela M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Porodnicko-gynekologická klinika, LF UP aUP, Olomouc,

<sup>2</sup>Ústav lékařské genetiky, LF UP aFN Olomouc,

<sup>3</sup>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 sídla pracoviště:** Porodnicko-gynekologická klinika, Ústav lékařské genetiky, Ústav patologie, LFUP aFN Olomouc.

**Metodika:** Studovali jsme 103 případy primárně neléčeného karcinomu endometria, unichž jsme pomocí imunohistochemického vyšetření stanovovali přítomnost p53, bcl-2, c-erb-2, Ki-67, estrogenového a progesteronového receptoru. Stanovili jsme korelace mezi imunohistochemickým barvením zhodnoceným 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 exprese 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 exprese 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 nejčastějším gynekologickým zhubným onemocněním v České republice a jeho incidence během posledních 30 let neustále roste [54]. Průběh onemocnění závisí na věku při diagnóze, histologickém typu, stavu hormonálních receptorů, klinickém stadiu dalších faktorech. Je zřejmé, že tyto údaje odrážejí složitou etiologii onemocnění, která zahrnuje jak endogenní, tak exogenní faktory [46]. Ikdyž je většina případů endometriálního karcinomu sporadickým onemocněním, některé vznikají na hereditárním podkladě (přibližně 10 %) [56]. Důležitou roli při vzniku tohoto onemocnění hrají faktory životního prostředí. Rostoucí frekvence výskytu onemocnění je často vysvětlována dietními a hormonálními vlivy a rovněž tak stárnutím ženské populace. Mezi rizikové faktory byly zařazeny nadváha, neoponovaná exogenní estrogenová terapie, diabetes mellitus a snížená spojená hormonální disbalance a syndrom polycystických ovarií [14, 39, 42, 46].

Primární léčbou je asi pro 90 % žen sendometriálním karcinomem chirurgie. Standardním výkonem, v případě proveditelnosti, je hysterektomie soubustrannou adnektomií [46, 52]. V mnoha studiích bylo prokázáno, že systematická pánevní lymfadenektomie zpřesňuje možnosti prognózování upacientek [2, 32]. Na druhou stranu však bylo popsáno vyšší procento komplikací upacientek po lymfadenektomii a její vliv na délku přežití zůstává nadále nejasný [2, 3, 53]. V řadě případů je i při lokalizovaném onemocnění průběh onemocnění velmi agresivní, a proto je docela široce používána pooperační pánevní radioterapie. Randomizované studie prokázaly lepší lokální kontrolu onemocnění po zevním ozáření, ale na druhou stranu tato léčba nepřinesla prodloužení délky přežití. Adjuvantní gestagenní léčba nepředstavovala v randomizovaných studiích žádný přínos pro pacientky [30]. Po kompletní léčbě endometriálního karcinomu je rutinně prováděna dispenzarizace, a to zejména v prvních 2-3 letech po chirurgické léčbě, kdy je diagnostikováno největší procento recidiv [36]. Někteří autoři zdůrazňují, že časná detekce recidiv zlepšuje šance na jejich léčbu [41]. Léčba recidiv endometriálního karcinomu je však do značné míry kontroverzní a její vliv na přežití pacientek nebyl prokázán. Jako velmi neuspokojující se ukázala rovněž senzitivita vyšetření v rámci dispenzarizace [36].

Pro zlepšení léčby adispenzarizace pacientek sendometriálním karcinomem byla studována řada prognostických faktorů. Identifikace vysoce rizikových skupin by umožnila konzervativní léčbu upacientek s dobrou prognózou a rezervovat účinnou a radikálnější léčbu pro nemocné s agresivnějšími typy nádorů. Mezi tradiční prognostické faktory patří věk, parita, stadium onemocnění, histologický typ, histologický grade, hloubka myometrální invaze, DNA ploidita, vaskulární invaze a postižení lymfatických uzlin. Pro zlepšení léčby adispenzarizace pacientek sendometriálním karcinomem byla studována řada prognostických faktorů [19, 26, 46]. Identifikace vysoce rizikových skupin by umož-

nila konzervativní léčbu upacientek s dobrou prognózou a rezervovat účinnou a radikálnější léčbu pro nemocné s agresivnějšími typy nádorů. Mezi tradiční prognostické faktory patří věk, parita, stadium onemocnění, histologický typ, histologický grade, hloubka myometrální invaze, DNA ploidita, vaskulární invaze a postižení lymfatických uzlin [43]. V současné době je poměrně široce akceptovaný názor, že proces kancerogeneze je mnohostupňový děj. Řada studií prokázala, že zvýšená exprese onkogenů s jejich narušenými nebo konstitutivně aktivovanými signálními kaskádami je spojená s maligní transformací [17]. Stejně tak je pro endometriální karcinom charakteristická široká škála genetických alterací. Abnormální exprese p53 tumor supresorového genu je u endometriálního karcinomu spojována s agresivními histologickými typy, pokročilým stadiem onemocnění a kratší dobou přežití [13, 27]. V některých studiích však jeho prognostický dopad nebyl nezávislý na jiných faktorech [29, 33].

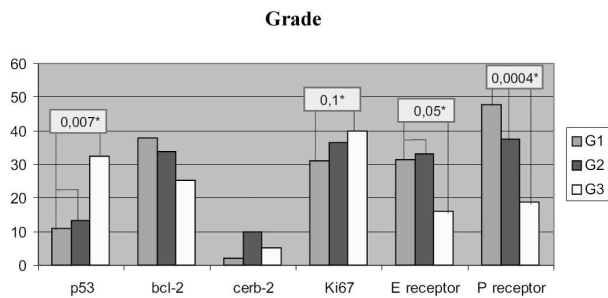
Amplifikace a zvýšená exprese onkogenu HER-2/neu (někdy označovaného jako c-erb-B2) se vyskytuje ve 20 až 40 % endometriálních karcinomů a je spojována s negativními prognostickými faktory, jako je pokročilý stupeň onemocnění a nižší stupeň histologické diferenciace [55]. Negativní prognostický dopad exprese HER-2/neu byl dokumentován v některých, ale ne ve všech studiích, a tak klinické využití změn exprese tohoto faktoru zůstává dosud nejasné [29, 40]. Ztráta exprese proto-onkogenu bcl-2 je u endometriálního karcinomu spojována s horší prognózou, větší hloubkou myometrální invaze, pokročilejším stupněm onemocnění a vyšší pravděpodobností lymfatických metastáz [47]. Zvýšená proliferativní kapacita je jedním ze základních rysů nádorových buněk. Většina endometriálních karcinomů exprimuje nízký proliferativní index Ki-67 a má příznivou prognózu, zatímco většina serózních a „clear cell“ karcinomů má vysoký proliferativní index Ki-67 a špatnou prognózu [10]. Estrogenové (ER) a progesteronové (PR) receptory jsou přítomné jak v epiteliálních, tak ve stromálních buňkách endometria. Řada studií prokázala, že přítomnost množství těchto steroidních receptorů koreluje se stadiem nádoru, gradíngem a přežitím [16, 23, 31, 32]. Je pravděpodobné, že informace získané ze změn exprese nádorových imunohistochemických markerů mohou v budoucnu přispět ke snížení radikality chirurgické a radiační terapie. Cílem naší práce bylo imunohistochemické stanovení exprese molekulárně biologických markerů a jejich korelace s klinickopatologickými prognostickými faktory endometriálního karcinomu.

---

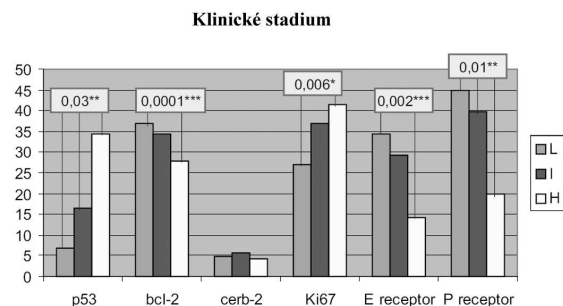
## MATERIÁL A METODIKA

---

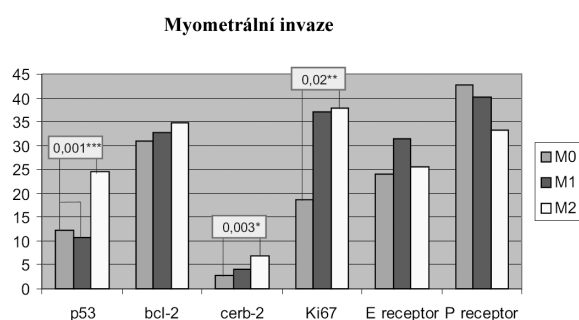
V období od ledna 2004 do června 2007 jsme studovali 103 případů primárně neléčeného karcinomu endometria. Biopsie endometria získané od pacientek se suspektním onemocněním byly standardně fixovány do 24 hodin ve formalínu a zataveny do parafinu a dále zpracovány pro účely histopatologického stanovení dia-



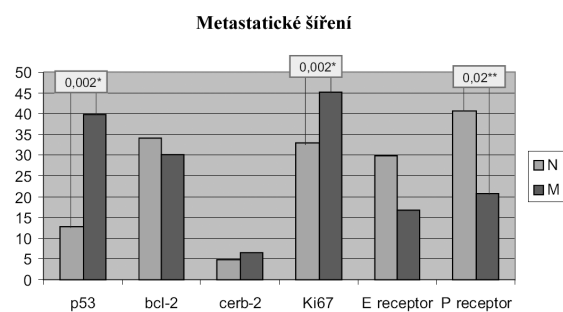
**Graf 1**  
\* Kolmogorovův-Smirnovův test



**Graf 3**  
\* Kolmogorovův-Smirnovův test  
\*\* Mannův-Whitneyho test  
\*\*\* Waldův-Wolfowitzův test



**Graf 2**  
\* Kolmogorovův-Smirnovův test  
\*\* Kruskalův-Wallisův test  
\*\*\* Mannův-Whitneyův test



**Graf 4**  
\* Kolmogorov-Smirnovův test  
\*\* Mannův-Whitneyův test

gnózy. Při potvrzení nálezu endometriálního karcinomu byly z materiálu získané tkáňové řezy osíle 14  $\mu$ m připraveny 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 peroxidázu. Aktivita peroxidázy byla vizualizována diaminobenzidinem. V každé sadě vzorků byl zařazen preparát endometriální tkáň se známou imunoreaktivitou stejně tak negativní kontrola, tzn. skla inkubovaná stris puřem 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). Současně byla vytvořena vnitřní kontrola pro intenzitu barvení „1“. Poté jsme stanovili korelace mezi imunohistochemickým barvením zhodnoceným pomocí histoskóre, věkem, grade, hloubkou invaze (M0 – bez invaze; M1 – invaze do poloviny myometria; M2 – invaze do více než poloviny myometria), ametastatickým šířením (N – metastatické šíření nepřítomno; M – metastázy přítomny). Na základě rizika recidivy byly nádory dále rozděleny do tří kategorií. Nízce rizikové nádory (low-risk: L) (stadium IA/B, grade 1/2) jsou ome-

zeny na dělohu ainvadují do méně než poloviny tloušťky myometria. Nádory středně rizikové (Intermediate-risk: I) (stadium I, G3; IC, II) jsou omezeny na dělohu ainvadují do více než poloviny tloušťky myometria nebo do děložního hrdla. Uvysoce rizikových nádorů (High-risk: H) (stadium III) jsou přítomny metastázy do ovarií, pochvy nebo lymfatických uzlin. Riziko recidivy je pro nízce rizikové nádory přibližně 5 %, pro středně rizikové nádory 10 % a pro vysoce 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 ametastatickým šířením. Imunohistochemické barvení pro bcl-2 korelovalo inverzně sFIGO stadiem, zatímco c-erb-2 bylo zvýšeně exprimováno unádorů shlubokou myometriální invazí. Nádory spozitivními estrogenovými aprogesteronovými receptory vykazovaly další klinickopatologické parametry spojené slepší prognózou (graf 1-4). Při statistickém zpracování dat byly pro zjištění vztahu mezi prognostickými faktory použity  $\chi^2$  test a nepárový t-test. Hladina statistické významnosti byla stanovena pro  $p < 0,05$ .

---

## DISKUSE

---

Zvýsledků naší práce vyplývá korelace molekulárně biologických markerů sklinickopatologickými prognostickými faktory u primárního karcinomu endometria. Zvýšená exprese p53 korelovala se špatnou diferenciací, hlubokou invazí do myometria, pokročilým klinickým stadiem ametastatickým šířením. Řada prací dokládá souvislost mezi zvýšenou expresí p53 a nepříznivými prognostickými faktory užen s primárním endometriálním karcinomem [8, 10, 22, 49, 50]. Geisler et al. navíc prokázali, že p53 imunoreaktivita může predikovat rekurenci u pacientek s endometriálním karcinomem [12]. Naproti tomu Gossett et al. neprokázali v multivariabilní analýze užádného zregulátorů buněčného cyklu (včetně p53) schopnost nezávisle předpovídat recidivu nebo smrt u pacientek s endometriálním karcinomem [15]. Nedávno Pijnenborg et al. prokázali zvýšenou expresi proteinu p53 v recidivujících nádorech, apodpořili tak 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 přežívání buněk tím, že inhibuje programovanou buněčnou apoptózu. Předpokládá se, že zvýšená exprese bcl-2 může být časným dějem vrámci kancerogeneze některých typů nádorů [20, 51]. Dosud nebylo jednoznačně prokázáno, zda bcl-2 přispívá k maligní progresi endometriálního karcinomu. Vnaší práci jsme nenalezli souvislost bcl-2 exprese se stupněm diferenciacie nádorů, hloubkou myometrální invaze a postižením lymfatických uzlin. Vsouladu s prací Ohkouchiho et al. jsme naopak prokázali postupně se snižující expresi bcl-2 s rostoucím stadiem onemocnění [35]. Mechanismus snížené exprese bcl-2 u pokročilých endometriálních karcinomů není známý. Exprese 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 exprese bcl-2 u těchto nádorů. Úřady nádorů azvláště u karcinomu prsu je zvýšená exprese 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]. Vnaší práci jsme prokázali zvýšenou expresi c-erb-2

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

Ki-67 exprese korelovala vnaší práci se špatnou diferenciací, hlubokou invazí, pokročilým stadiem ametastatickým šířením. Geisler et al. prokázali pomocí multivariabilní analýzy u 147 pacientek s endometriálním karcinomem, 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., částečně vsouladu s našimi údaji, úzký vztah mezi expresí Ki-67, stadiem dle FIGO, histologickým typem, grade a pravděpodobností přežití [48].

Expres ER a PR vnaší práci korelovala inverzně se stupněm diferenciacie nádoru a klinickým stadiem onemocnění, což je vsouladu s výsledky řady publikovaných prací a doporučením ke standardnímu vyhodnocování těchto receptorů u pacientek s endometriálním karcinomem ve stadiu Ia-II [5, 23, 34]. Některé práce uvádějí, že PR je silnějším prognostickým faktorem než ER [9, 25]. To je vsouladu s našimi zjištěnou korelací mezi expresí PR a metastatickým šířením onemocnění do lymfatických uzlin.

---

## ZÁVĚR

---

Zvýsledků naší práce vyplývá, že kromě klinickopatologických faktorů mohou molekulárně biologické prognostické markery přispět k lepší charakteristice nádorů a přispět tak k přesnějšímu stanovení jejich klinického chování. Pro jejich případné praktické diagnosticko-terapeutické využití bude zapotřebí dalších zpřesňujících studií.

**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: a Gynecologic 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 těla děložního. In *Onkologie gynekologii amammologii*, 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

Čes. Gynek.  
2008, 73, č. 4  
s. 227-230

Sobek A.ml.<sup>1</sup>, Vodička J.<sup>1</sup>, Hladíková B.<sup>1</sup>, Tkadlec E.<sup>2</sup>, Sobek A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FERTIMED, Centrum pro léčbu neplodnosti, Olomouc

<sup>2</sup>Katedra ekologie aŽP, 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 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.