

І.В. Гончарук
Л.І. Воробійова
Н.Ю. Лук'янова
В.Ф. Чехун

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ-2 У ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ

ДУ «Національний інститут
раку»

Інститут експериментальної
патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького, Київ, Україна

Ключові слова: рак шийки
матки, циклооксигеназа-2
(COX-2), прогностичний
маркер, імуногістохімія.

Резюме. Проведене імуногістохімічне визначення ферменту циклооксигенази-2 (COX-2) у пухлинах хворих на рак шийки матки (РШМ). Встановлено, що достовірне зниження показників загальної та безрецидивної виживаності хворих на РШМ незалежно від клініко-морфологічних параметрів пухлин асоціюється з підвищеною експресією MOX-2 у пухлинних клітинах. Це дає підстави вважати, що COX-2 є незалежним прогностичним фактором.

ВСТУП

У структурі онкологічної захворюваності жіночого населення України рак шийки матки (РШМ) займає 6-те місце, а серед жінок віком від 15 до 54 років, хворих на онкологічну патологію, 2-ге рангове місце. По відношенню до всіх злоякісних новоутворень жінок частка пацієнток із РШМ становить 6,2%. За даними Національного канцерреєстру України у 2007 р. зареєстровано 4898 хворих на РШМ, з них 18,5% не прожили і року, загальна кількість померлих складає 2193 [1]. 30–45% хворих на РШМ помирають протягом перших 5 років від прогресування основного захворювання, причиною смерті хворих є розвиток місцевих рецидивів і віддалених метастазів [2]. За даними різних авторів частота лімфогенних метастазів при клінічно чи морфологічно верифікованому РШМ ІА1 стадії складає 1%, ІА2 — 5–8%, ІВ1 — 12,7%, ІВ2 — 34%, ІІ — 23–45%, ІІІ сягає 50–60% [3, 4].

Традиційно прогнозування перебігу РШМ базується на комплексах загальновідомих клініко-морфологічних факторів [5]. Однак за даними багатьох клінічних спостережень [6, 7] у хворих на РШМ, які отримують стандартне лікування та мають пухлини однакової гістологічної будови і стадії поширення захворювання, віддалені результати варіюють у широких межах. В останні роки, завдяки широкому впровадженню у патологоанатомічну практику імуногістохімічних (ІГХ) методів дослідження, виявлено великий спектр об'єктивних характеристик пухлин, які заслуговують на увагу не тільки як діагностичні критерії, але і прогностичні показники. Багатьма авторами як за кордоном, так і в нашій країні активно вивчаються особливості експресії білків p53, Bcl-2, p16, VEGF, Her2/neu (c-erbB), c-Мус, MMPs, TP, Ki-67, CXCR4 у клітинах злоякісних пухлин [6–10]. У якості можливих прогностичних маркерів при різних новоутвореннях (рак шлунка, тіла і шийки матки, молочної залози, яєчника, підшлункової залози тощо) активно вивчається експресія цикло-

оксигеназ (COX-1, -2) [11–18]. COX-1 — ключовий фермент у перебудові арахідонової кислоти у простагландини, який виявляється практично в усіх тканинах та є необхідним для їх нормальних фізіологічних функцій. Показано, що у злоякісних пухлинах різної локалізації (у тому числі й шийки матки) спостерігається підвищена експресія COX-2. Це призводить до пригнічення апоптозу, активації неоангіогенезу, підвищення адгезивних та метастатичних властивостей пухлинних клітин. Підвищення інвазивності при РШМ асоціюється з активністю мембранних металлопротеїназ 2-го типу (MMP-2), внаслідок чого збільшується кількість mРНК для MMP-1 [19, 20]. Цей ензим, експресію якого індукує COX-2, руйнує колагеновий матрикс базальної мембрани і таким чином стимулює інвазію пухлинних клітин. У доступній нам літературі зустрічаються поодинокі повідомлення, в яких автори використовують експресію COX-2 у пухлинних клітинах шийки матки як показник для прогнозування перебігу захворювання та ефективності протипухлинної терапії [21–26]. Поряд з цим особливості зв'язку експресії COX-2 у пухлинних клітинах з клінічними прогностичними факторами та виживаністю хворих на РШМ ще остаточно не визначено.

Мета дослідження — вивчити особливості зв'язків між показниками експресії пухлинними клітинами ферменту COX-2 та традиційними клініко-морфологічними прогностичними факторами, а також виживаністю хворих на РШМ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В основі дослідження лежить ретроспективний аналіз історій хвороб та архівного гістологічного матеріалу (парафінових блоків пухлин) 75 хворих на РШМ, які перебували на стаціонарному лікуванні у ДУ «Національний інститут раку» у період з 1993 по 2008 р. Усім хворим проведено оперативне втручання в обсязі пангістеректомія 3-го типу. Середній вік хворих — 48 (25–73) років. Стадію хвороби визначали за класифікацією FIGO та TNM: стадію 0

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

встановлено у 2 (2,7%), I — у 41 (54,6%), II — у 15 (20%), III — у 15 (20%), IV — у 2 (2,7%) пацієнток. Плоскоклітинні форми РШМ діагностовано у 65 (86,6%) (з них помірnodиференційованих пухлин — 38, низькодиференційованих — 27), аденокарциному — у 10 (13,4%) випадках (з них помірnodиференційованих пухлин — 4, низькодиференційованих — 6). У 30 (40%) хворих через деякий час розвинувся рецидив захворювання. Клініко-морфологічні характеристики пацієнток наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Клініко-морфологічна характеристика хворих на РШМ

Клініко-морфологічний фактор		Розподіл пацієнток, n		%		
Вік						
< 50 років		51		68		
> 50 років		24		32		
Стадія захворювання*	0	Tis	2	(2)	2,6	(2,6)
	I	T1ANOM0	39	(6)	52	(8,0)
		T1BNOM0		(33)		(44,0)
	II	T2ANOM0	16	(14)	21,3	(18,6)
		T2BNOM0		(2)		(2,6)
	III	T1BN1M0	16	(10)	21,3	(13,3)
		T2AN1M0		(6)		(8,0)
	IV	T2BN1M1	2	(2)	2,7	(2,6)
Лімфатичні вузли (ЛВ) таза	не уражені		18		24	
	уражені		57		76	
Гістологічний тип пухлини та ступінь диференціювання	аденокарцинома		10		13,3	
	всього		4		5,3	
	помірний (G2)		6		8,0	
	низький (G3)		65		86,7	
	плоскоклітинний рак		38		50,7	
Рецидив пухлини	є		30		40	
	немає		45		60	

*Наведено стадію захворювання за FIGO, у дужках — за TNM.

ІГХ-дослідження експресії фермента COX-2 проведено на парафінових зрізах тканини пухлин шийки матки за загальновизнаним методом [27] з використанням специфічних моноклональних антитіл (МкАТ) («Diagnostic BioSystems», USA, клон 4H12).

Оцінку результатів проводили за допомогою світлового мікроскопу напівкількісним методом, враховуючи кількість клітин та інтенсивність забарвлення [28]. У дослідженні застосовували наступні критерії оцінки: за інтенсивністю експресії: (1+) — слабе забарвлення; (2+) — помірне забарвлення; (3+) — сильне забарвлення цитоплазми досліджуваних пухлинних клітин; за кількістю забарвлених клітин: пухлину вважали негативною за експресією COX-2, якщо у тканини була відсутня цитоплазматична реакція з МкАТ; при позитивній реакції у цитоплазмі 0–20% клітин — низький рівень, 20–50% — середній рівень та 50–100% — високий рівень експресії COX-2.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням стандартного пакету програм Statistica 6.0. Кореляційний аналіз здійснювали за допомогою розрахунку коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Значимість відмінностей між окремими групами оцінювали за критерієм Стьюдента і

вважали їх статистично достовірними при $p \leq 0,05$. Аналіз виживаності виконували за допомогою методу Каплана — Майєра.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів ІГХ-дослідження у загальній групі хворих показав, що позитивну реакцію з МкАТ, специфічними до COX-2, відзначали у 88% пухлин (рисунок).

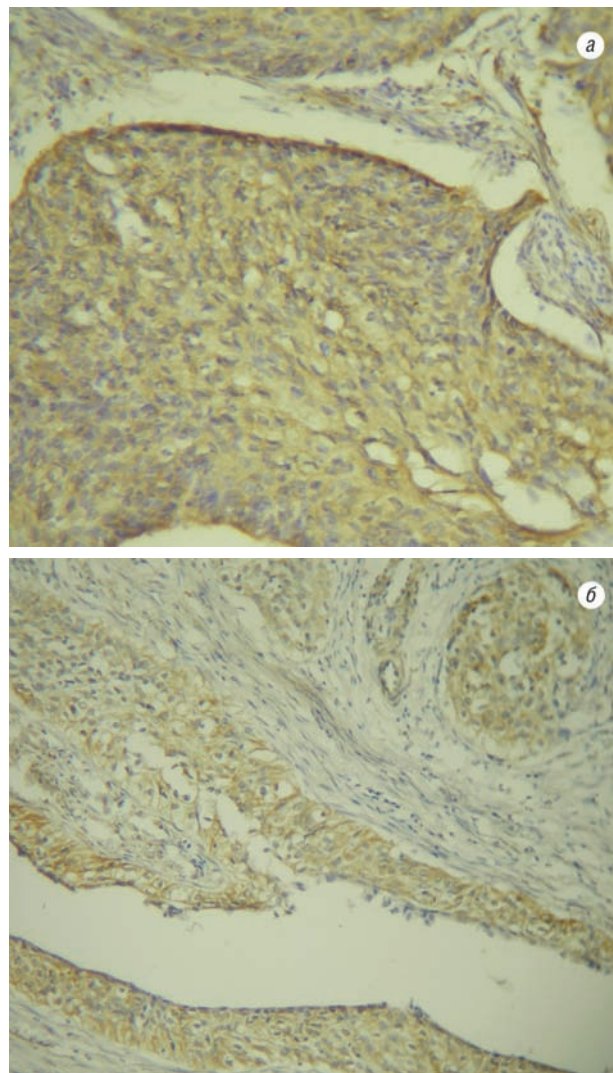


Рисунок. Високий (а, х 400) та середній (б, х 200) рівень експресії COX-2 у клітинах плоскоклітинного РШМ, гематоксилін.

При цьому слабку експресію COX-2 спостерігали у 24%, помірну — у 18,7%, сильну — у 57,3% досліджуваних пухлин шийки матки (табл. 2). Було встановлено, що експресія COX-2 різної інтенсивності відзначалась у переважній більшості пухлин шийки матки, що співпадає з даними інших дослідників [29–31].

Таблиця 2

Розподіл досліджених пухлин залежно від рівня експресії COX-2

Рівень експресії COX-2 (%COX-2+ -клітин)	Кількість хворих, n	%
Низький	18	24,0
Середній	14	18,7
Високий	43	57,3
Усього	75	100,0

Показники експресії СОХ-2 у пухлинах хворих на РШМ різних гістологічних типів і ступеня диференціювання

Група	Гістологічний тип РШМ	Ступінь диференціювання	Кількість пацієнтів, п	Рівень експресії СОХ-2, %	p
1	Плоско-клітинний	Помірний (G2)	38	50,1	> 0,05 ^{2,3}
2	Адено-кацинома	Низький (G3)	27	66,1	> 0,05 ^{1,4}
3	Плоско-клітинний	Помірний (G2)	4	50,2	> 0,05 ^{1,4}
4	Адено-кацинома	Низький (G3)	6	69,7	> 0,05 ^{2,3}

У табл. 5 і 6: ¹порівняно з групою 1; ²з групою 2; ³з групою 3; ⁴з групою 4.

Слід відзначити, що найбільший відсоток СОХ-2+-клітин спостерігався, як правило, у низькодиференційованих пухлинах шийки матки обох досліджуваних гістологічних типів ($r = 0,11$, $p < 0,05$), при цьому чітко прослідковувалась тенденція залежності інтенсивності ІГХ-реакції з МкАТ проти СОХ-2 від гістологічного типу злроякісних пухлин шийки матки. При аналізі експресії СОХ-2 залежно від ступеня диференціювання пухлин не виявлено статистично достовірних відмінностей ($p > 0,05$) (див. табл. 5). Подібну закономірність відзначено іншими дослідниками [17].

Існують поодинокі публікації, в яких проаналізовано зв'язок між рівнем експресії СОХ-2 і наявністю метастазів у ЛВ [21, 26, 29]. Ми не отримали достовірних кореляцій між експресією СОХ-2 та наявністю віддалених метастазів при РШМ ($r = 0,08$, $p > 0,05$), що вірогідно пояснюється недостатнім розміром вибірки хворих, і тому потребує подальших досліджень у цьому напрямку (табл. 6).

Таблиця 6

Експресія СОХ-2 у пухлинах хворих на РШМ залежно від ураження ЛВ і наявності віддалених метастазів

Група	Наявність метастазів (Mts)	Кількість пацієнтів, п (%)	Рівень експресії СОХ-2, %	p
1	ЛВ Mts-негативні	18 (24,0)	53,3	> 0,05 ²
2	ЛВ Mts-позитивні	57 (76,0)	61,8	> 0,05 ¹
3	Віддалені Mts	2 (2,6)	42,5	> 0,05 ⁴
4	Без віддалених Mts	73 (97,4)	55,5	> 0,05 ³

Одним з основних критеріїв, що свідчить про агресивність перебігу РШМ, є показники тривалості загальної та безрецидивної виживаності хворих. Залежно від термінів безрецидивної виживаності досліджувані хворі були розподілені на 2 групи. Встановлено, що у групі хворих з тривалістю безрецидивного періоду > 5 років (група 1) рівень експресії СОХ-2 складав 11%; у групі хворих з рецидивами (група 2) — 81%; відмінність була достовірною ($p < 0,05$). На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що низький рівень експресії СОХ-2 спостерігається в групі хворих з безрецидивним періодом > 5 років.

Таблиця 7

Рівень експресії СОХ-2 у хворих на РШМ залежно від тривалості безрецидивного періоду

Безрецидивний період	Рівень експресії СОХ-2, %	p
Без рецидиву > 5 років	11,0	< 0,05
З рецидивами і метастазами	81,0	

Поряд з цим була проаналізована залежність наявності експресії СОХ-2 від показників тривалості загального виживання. Як видно з табл. 8, високий рівень експресії СОХ-2 відзначали в пухлинах

Згідно з деякими клінічними спостереженнями [32] однією з прогностичних ознак, яка визначає агресивність перебігу РШМ, є вік хворих. Середній рівень експресії СОХ-2 у нашому дослідженні для жінок віком молодше 50 років дорівнював 53,0%, для пацієток вікової групи від 50 до 55 років — 61,3%, а у пацієток у постменопаузальний період (> 55 років) — 58,3%. Тобто не було достовірної різниці між рівнем експресії СОХ-2 залежно від віку хворих ($p > 0,05$) (табл. 3).

Таблиця 3

Експресія СОХ-2 у хворих на рак шийки матки різних вікових груп

Група	Віковий період	Кількість пацієток, п	Рівень експресії СОХ-2, %	p
1	Репродуктивний (до 50 років)	50	53,0	> 0,05 ^{2,3}
2	Клімакс (50–55 років)	12	61,3	> 0,05 ^{1,3}
3	Постменопауза (старше 55 років)	13	58,3	> 0,05 ^{1,2}
Усього		75	58,1	

¹Порівняно з групою 1; ²з групою 2; ³з групою 3.

Відомо, що основним прогностичним фактором, який визначає перебіг і прогноз РШМ, є стадія захворювання. За отриманими нами даними достовірно зростання рівня експресії СОХ-2 (75,3%) відзначали у пухлинних клітинах хворих на РШМ II стадії порівняно з 0 (27,5%) та I стадією (51,5%). Поряд з цим встановлено тенденцію до зниження експресії цього білка при III та IV стадії захворювання (49,3 та 42,5% відповідно) порівняно з II стадією (табл. 4).

Таблиця 4

Експресія СОХ-2 у пухлинах залежно від стадії РШМ (FIGO)

Група	Стадія (FIGO)	Кількість пацієток, п	Рівень експресії СОХ-2, %	p
1	0	2	27,5	> 0,05 ^{2,4,5}
2	I	39	51,5	> 0,05 ³
3	II	16	75,3	> 0,05 ^{1,4,5}
4	III	12	49,3	< 0,05 ^{1,2}
5	IV	2	42,5	> 0,05 ^{1,2,3,5}
Усього		75		> 0,05 ^{1,2,3,4}

¹Порівняно з групою 1; ²з групою 2; ³з групою 3; ⁴з групою 4; ⁵з групою 5.

У сучасній літературі не існує єдиної точки зору щодо кореляції експресії СОХ-2 зі стадією РШМ [25, 26, 30]. У зв'язку з цим, ми вважаємо, що дослідження особливостей експресії СОХ-2 залежно від стадії захворювання потребує подальшого вивчення.

Поряд зі стадією пухлинної хвороби на прогноз перебігу РШМ також впливає гістологічний тип пухлини та ступінь її диференціювання. Аналіз експресії СОХ-2 у різних гістологічних типах РШМ з різним ступенем диференціювання показав, що з 65 плоскоклітинних карцином позитивними за експресією СОХ-2 були 50,1%, а з 10 аденокарцином — 66,1%. Тобто залежності між рівнем експресії СОХ-2 та гістологічним типом пухлини нами не встановлено ($r = 0,15$, $p > 0,05$) (табл. 5) що, вірогідно пов'язано з невеликою кількістю хворих у групі з аденокарциномами.

хворих з більш низькими показниками виживання ($p < 0,05$ при порівнянні з виживанням > 36 міс); на противагу цьому, низьку експресію (20% клітин) відзначали в 55,6% випадку хворих, які прожили > 36 міс.

Таблиця 8

Розподіл хворих на РШМ залежно від експресії СОХ-2 у пухлинних клітинах і тривалості періоду загального виживання

Рівень експресії СОХ-2	Кількість випадків при тривалості періоду виживання, n (%)			Усього
	0–12 міс	12–36 міс	> 36 міс	
Низький	8 (44,4)	0 (0,0)	10 (55,6)	18
Помірний	14 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14
Високий	17 (39,5)	22 (51,2)	4 (9,3)	43
Усього	39	22	14	75

Слід зазначити, що показники загального виживання хворих на РШМ I та II стадії з підвищеним вмістом СОХ-2 у пухлинних клітинах не перевищували 15 міс.

Згідно з даними сучасної літератури [12–15, 18, 33, 34] прогресування пухлинного росту і метастазування при РШМ асоціюється з підвищеною експресією СОХ-2, із розміром пухлини, глибиною стромальної інвазії, параметральною інвазією, метастазами в ЛВ і несприятливим прогнозом перебігу захворювання [15, 21, 26, 29, 35, 36]. Однак не в усіх вищезгаданих дослідженнях встановлено стійкі корелятивні зв'язки з основними параметрами, деякі з них містять досить суперечливі результати. Не дивлячись на те, що в нашому дослідженні експресію СОХ-2 спостерігали в більшості пухлин, нами не було виявлено кореляційної залежності експресії СОХ-2 з такими клініко-морфологічними параметрами РШМ як вік, гістологічний тип, ступінь диференціювання пухлини та метастатичне ураження ЛВ. Відсутність статистично достовірної ($p > 0,05$) кореляції рівня експресії СОХ-2 з гістологічним типом та стадією РШМ вірогідно пов'язана з невеликою кількістю пацієнтів у досліджених групах. Поряд з цим нами виявлено, що достовірне зниження показників загальної і безрецидивної виживаності хворих на РШМ, незалежно від клініко-морфологічних параметрів пухлин, асоціюється з підвищеною експресією СОХ-2 у пухлинних клітинах.

ВИСНОВКИ

1. ІГХ-визначення експресії СОХ-2 може бути використано в якості маркера прогнозу перебігу захворювання у хворих на РШМ.

2. Хворі на РШМ з позитивною експресією СОХ-2 мають більш агресивний фенотип пухлин, ніж з негативною; це є підставою для подальших досліджень, спрямованих на застосування інгібіторів СОХ-2 [37] у комплексі зі стандартними методами при лікуванні хворих на РШМ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Федоренко ЗП, Гулак ЛЮ, Горох ЄЛ та ін. Рак в Україні, 2006–2007. Захворюваність, смертність, виживаність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац канцерреєстру України. Київ, 2008; (9). 100 с.

2. Крикунова ЛІ. Лучевая терапия рака шейки матки. Практическая онкол 2002; 3 (3): 194–9.

3. Козаченко ВП. Клиническая онкогинекология. Москва: Медицина, 2005. 373 с.

4. Алешикова ОИ. Лучевые и молекулярно-биологические критерии оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки (IIB–IIIB стадий). [Автореф дис ... канд мед наук]. Москва: Российский научный центр рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, 2007. 25 с.

5. Умарова СГ. Изучение процессов генерализации рака шейки матки после проведенного лечения с использованием математических методов исследования по ЭВМ. [Автореф дис ... канд. мед наук]. Ташкент, 1992. 17 с.

6. Гаспарян НА, Пожариский КП, Жаринов ГМ и др. Иммуногистохимическое изучение предсказательного значения онкобелков p53, HER-2, c-тус при лучевой терапии плоскоклеточного рака шейки матки. Вопр онкол 2007; 53 (4): 439–44.

7. Кузнецова МЕ, Пожариский КМ, Винокуров ВЛ и др. Экспрессия Ki-67 как показатель эффективности лучевой терапии и исхода плоскоклеточного местно-распространенного рака шейки матки (иммуногистохимическое исследование). Вопр онкол 2007; 53 (2): 175–80.

8. Лук'янова НЮ, Юрченко ОВ, Свиницький ВС та ін. Прогностичні молекулярні маркери у хворих на рак яєчника. Онкологія 2006; 8 (3): 241–4.

9. Lindstrom AK, Stendahl U, Tot T, et al. Predicting the outcome of squamous cell carcinoma of the uterine cervix using combinations of individual tumor marker expressions. Anticancer Res 2007; 27 (3B): 1609–15.

10. Лук'янова НЮ. Молекулярно-біологічні особливості злоякісних пухлин яєчника з фенотипом лікарської резистентності. [Автореф дис ... канд біол наук]. Київ: Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, 2007. 20 с.

11. Болдарян НА. Прогностическое значение циклооксигеназы и муцинов при раке эндометрия. Сибирский онкол журн 2008; (Приложение 1): 18–9.

12. Santini D, Vincenzi B, Yonini G, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression is associated with a poor outcome in resected ampullary cancer patients. Clin Cancer Res 2005; 11 (10): 3784–9.

13. Raspollini MR, Amunni G, Villanucci A, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in ovarian cancer: correlation with clinical outcome. Gynecol Oncol 2004; 92: 806–12.

14. Ferrandina G, Lauriola L, Zannoni M.G, et al. Increased cyclooxygenase-2 expression is associated with chemotherapy resistance and poor survival in cervical cancer patients. J Clin Oncol 2002; 8: 973–81.

15. Nagai N, Tian X, Mukai K, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 protein and its relationship to apoptosis in cervical carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. Int J Mol Med 2003; 12 (5): 709–14.

16. Kim YB, Kim GE, Pyo HR, et al. Differential cyclooxygenase-2 expression in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60 (3): 822–9.

17. Kim JS, Li S, Kim JM, et al. Cyclooxygenase-2 expression as a predictor of para-aortic lymph node recurrence in uterine cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 70 (5): 1507–15.

18. Kim GE, Kim YB, Cho NC, et al. Synchronous coexpression of epidermal growth factor and cyclooxygenase-2 in carcinomas of the uterine cervix: a potential predictor of poor survival. Clin Cancer Res 2004; 10 (4): 1366–74.

19. Pyo H, Kim YB, Cho NH, et al. Coexpression of cyclooxygenase-2 and thymidine phosphorilase as a prognostic

indicator in patients with FIGO stage IIB squamous cell carcinoma of uterine cervix treated with radiotherapy and concurrent chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **62** (3): 725–32.

20. **Fujimoto J, Toyoki H, Sato E, et al.** Expression of cyclooxygenase-2 related to angiogenesis in uterine cervical cancers. *J Biomed Sci* 2006; **13** (6): 825–32.

21. **Tangjitgamol S, Ramirez PT, Sun CC, et al.** Expression of HER-2/neu, epidermal growth factor receptor, vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2, estrogen receptor, and progesterone receptor in small cell and large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic and prognostic study. *Int J Gynecol Cancer* 2005; **15** (4): 646–56.

22. **Khunamornpong S, Settakorn J, Sukran K, et al.** Cyclooxygenase-2 expression in squamous cell carcinoma of the uterine cervix is associated with lymph node metastasis. *Gynecol Oncol* 2009; **112** (1): 241–7.

23. **Ryu HS, Chang KH, Yang HW, et al.** High cyclooxygenase-2 expression in stage IB cervical cancer with lymph node metastasis or parametrial invasion. *Gynecol Oncol* 2000; **76** (3): 320–5.

24. **Kim YB, Kim GE, Cho NH, et al.** Overexpression of cyclooxygenase-2 is associated with a poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated with radiation and concurrent chemotherapy. *Cancer* 2002; **95** (3): 531–9.

25. **Williams CS, Tsujii M, Reese J, et al.** Host cyclooxygenase-2 modulated carcinoma growth. *J Clin Invest* 2000; **105**: 1589–94.

26. **Noriyuki M, Sumi T, Zhi X, et al.** Vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases, and cyclooxygenase-2 influence prognosis of uterine cervical cancer in young women. *Int J Oncol* 2007; **31** (3): 531–6.

27. **Dannenberg AJ, Altoki NK, Boyle JO, et al.** Cyclooxygenase-2: a pharmacological target for the prevention of cancer. *Lancet Oncol* 2001; **2**: 544–51.

28. **Allred D, Harvey J, Berado M, et al.** Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; **11**: 155–68.

29. **Davies G, Salter J, Hills M, et al.** Correlation between cyclooxygenase-2 expression and angiogenesis in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003; **9**: 2651–6.

30. **Moore BC, Simmons DL.** COX-2 inhibition, apoptosis, and chemoprevention by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Med Chem* 2000; **7**: 1131–44.

31. **Sun Y, Tang XM, Half E, et al.** Cyclooxygenase-2 overexpression reduces apoptotic susceptibility by inhibiting the cytochrome c-dependent apoptotic pathway in colon cancer cells. *Cancer Res* 2002; **62**: 6323–8.

32. **Kojima M, Morisaki T, Uchiyama A, et al.** Association of enhanced cyclooxygenase-2 expression with possible local immunosuppression in human colorectal carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2001; **8**: 458–65.

33. **Ferrandina G, Ranelletti F, Legge F, et al.** Prognostic Role of the Ratio between cyclooxygenase-2 in tumor and stroma compartments in cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 3117–23.

34. **Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al.** The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; **29**: 1946–52.

35. **Ferrandina G, Ranelletti F, Legge F, et al.** Celecoxib modulates the expression of cyclooxygenase-2 (COX-2), Ki67, apoptosis-related marker, and microvessel density in human cervical cancer: a pilot study. *Clin Cancer Res* 2003; **9**: 4324–31.

36. **Milas L, Mason KA, Liao Z, et al.** Chemoradiotherapy: emerging treatment improvement strategies. *Head Neck* 2003; **25**: 152–67.

37. **Kishi K, Petersen S, Petersen C, et al.** Preferential enhancement of tumor radioresponse by a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2000; **60**: 1326–31.

PROGNOSTIC VALUE OF CYCLOOXYGENASE-2 IN CERVIX CANCER PATIENTS

I.V. Goncharuk, L.I. Vorobjova, N.Y. Lukyanova, V.F. Chekhun

Summary. *Immunohistochemical detection of cyclooxygenase-2 (COX-2) in cervix cancer (CC) patients showed that a significant increase in the overall and relapse-free survival rates in CC patients, regardless of clinical/morphological characteristics is associated with increased expression of COX-2 in tumor cells. This suggests that COX-2 may be an independent prognostic factor.*

Key Words: cervix cancer, cyclooxygenase-2 (COX-2), prognostic marker, immunohistochemistry.

Адреса для листування:

Гончарук І.В.
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
ДУ «Національний інститут раку»