

# Дослідження діагностичної інформативності якісного тесту циклооксигенази-2 при пухлинах зовнішніх статевих органів у жінок

О.О. Самохвалова

Національний інститут раку, м. Київ

У статті наведено результати дослідження діагностичної інформативності якісного тесту циклооксигенази-2 (COX-2) при пухлинах зовнішніх статевих органів у жінок.

**Мета дослідження:** оцінювання експресії молекулярного маркера COX-2 залежно від клінічних, топографічних, гістологічно-морфологічних особливостей пухлин зовнішніх статевих органів.

**Матеріали та методи.** Було проведено проспективне спостереження за 131 жінкою з пухлинами зовнішніх статевих органів. В усіх клінічних випадках проведено якісний тест COX-2.

**Результати.** Під час визначення діагностичної цінності якісного COX-2-тесту для клінічного стадіювання FIGO «шанси» (OR) виявлення COX-2-позитивного якісного тесту зростали при стадіях III (OR – 2,41) та IV (OR – 3,88). Установлено, що вірогідного значення якісний аналіз COX-2 набував з T3-стадії (78,6%) та був 100,0% маркером T4-стадії, а також за наявності Tx (100,0%).

За наявності метастазів у лімфатичних вузлах число COX-2-позитивних клінічних випадків залежно від ступеня ураження лімфатичних вузлів зросло до 44,4% при N1 (приріст в 1,92 разу) порівняно з 29,3% при N0, досягаючи 50,0% при N2 (вірогідність метастазування збільшилася у 2,41 разу).

Доведено, що за відсутності віддалених метастазів (M0) доля COX-2-позитивних випадків становила 33,1%, а за їхньої наявності (M1) – 50,0%. «Шанси» віддалених метастазів зростали з 1,97 при M0 до 4,0 при M1.

Установлено залежність вірогідної діагностичної цінності якісного COX-2-тесту від ступеня диференціювання пухлин зовнішніх статевих органів: за наявності високого ступеня диференціювання частота виявлення досягала 24,5% (OR – 1,0), за наявності помірного ступеня – 35,4% (OR – 1,68), низького ступеня – 44,0% (OR – 2,60), у разі наявності недиференційованих пухлин – 100,0% (OR – 10,0).

Під час оцінювання морфологічних особливостей пухлини діагностична інформативність якісного тесту підтверджена за наявності недиференційованого раку – у 100,0% випадків (OR – 5,0), аденокарциноми – у 60,0% випадків (OR – 2,83), меланоми злоякісної – у 40,0% випадків (OR – 1,25), а також плоскоклітинного зроговілого – у 32,0% (OR – 1,0) та плоскоклітинного незроговілого раку – у 36,0% випадків (OR – 1,07).

**Заключення.** Під час визначення особливостей локалізації первинної пухлини найбільша діагностична цінність якісного тесту встановлена для тотального ураження (100,0%, OR – 2,0), пухлин великих статевих губ (40,0%, OR – 1,29) та вульви (34,1%, OR – 1,0). У разі первинної локалізації пухлини у ділянці задньої статевої спайки вірогідної діагностичної цінності якісного COX-2-тесту не встановлено.

**Ключові слова:** циклооксигеназа-2, якісний тест, діагностична інформативність, пухлини зовнішніх статевих органів, жінки.

## Results of diagnostic value the qualitative test of cyclooxygenase-2 in tumors of the external genital organs in women

O. O. Samokhvalova

The article presents the results of diagnostic value the qualitative test of cyclooxygenase-2 (COX-2) in tumors of the external genital organs in women.

**The objective:** to evaluate the expression of the molecular marker COX-2 depending on the clinical, topographic, histological and morphological features of tumors of the external genital organs.

**Materials and methods.** A prospective follow-up of 131 women with external genital tumors was conducted. In all clinical cases, a qualitative COX-2 test was performed.

**Results.** When determining the diagnostic value of a qualitative COX-2 test for FIGO clinical staging, the «chances» (OR) of detecting COX-2 positive in patients increased at stages III (OR – 2.41) and IV (OR – 3.88). During TNM-staging, the reliable value of the qualitative analysis of COX-2 was verified at the T3 stage (78.6%), T4 stage (100.0%), as well as in the presence of Tx (100.0%).

In the presence of metastases in the lymph nodes, the number of COX-2-positive clinical cases, depending on the degree of damage to the lymph nodes, increased to 44.4% with N1 (an increase of 1.92 times) compared with 29.3% with N0, reaching 50, 0% at N2 (the probability of metastasis increased by 2.41 times).

It was proved that in the absence of distant metastases (M0), the proportion of COX-2-positive cases was 33.1%, and in the presence of (M1) it was 50.0%. The «chances» of distant metastases increased from 1.97 at M0 to 4.0 at M1.

Reliable diagnostic value of a qualitative COX-2 test from the degree of differentiation of primary tumors of the external genital organs was established: in the presence of a high degree of differentiation, the detection rate reached 24.5% (OR – 1.0), with a moderate degree – 35.4% (OR – 1.68), in the presence of a low degree of differentiation – 44.0% (OR – 2.60), with undifferentiated tumors – 100.0% (OR – 10.0).

When assessing the morphological features of the tumor, the diagnostic informativeness of the qualitative test was confirmed in the presence of undifferentiated cancer in 100.0% of cases (OR – 5.0), adenocarcinomas – in 60.0% of cases (OR – 2.83), malignant melanoma – 40, 0% of cases (OR – 1.25), as well as squamous keratinizing – 32.0% (OR – 1.0) and squamous non-keratinizing cancer – 36.0% (OR – 1.07).

**Conclusion.** For the assessment of localization of the primary tumor, the greatest diagnostic value of the qualitative test was established for total lesion (100.0%, OR-2.0), labia majora pudendi (40.0%, OR-1.29) and vulva (34, 1%, OR – 1.0).

**Key words:** cyclooxygenase-2, qualitative test, diagnostic value, tumors of external genital organs, women.

**Исследование диагностической информативности качественного теста циклооксигеназы-2 при опухолях наружных половых органов у женщин**  
**Е.А. Самохвалова**

В статье приведены результаты исследования диагностической информативности качественного теста циклооксигеназы-2 (СОХ-2) при опухолях наружных половых органов у женщин.

**Цель исследования:** оценка экспрессии молекулярного маркера СОХ-2 в зависимости от клинических, топографических, гистологических и морфологических особенностей опухолей наружных половых органов.

**Материалы и методы.** Было проведено проспективное наблюдение за 131 женщиной с опухолями наружных половых органов. Во всех клинических случаях проведен качественный тест СОХ-2.

**Результаты.** При определении диагностической ценности качественного СОХ-2-теста для клинического стадирования FIGO «шансы» (OR) выявления СОХ-2-позитивного качественного теста увеличивались при стадиях III (OR – 2,41) и IV (OR – 3,88). При TNM-стадировании достоверное значение качественного анализа СОХ-2 верифицировано при Т3-стадии (78,6%), Т4-стадии (100,0%), а также при наличии Тх (100,0%). При наличии метастазов в лимфатических узлах число СОХ-2-положительных клинических случаев в зависимости от степени поражения лимфатических узлов возросло до 44,4% при N1 (прирост в 1,92 раза) по сравнению с 29,3% при N0, достигая 50,0% при N2 (вероятность метастазирования увеличилась в 2,41 раза).

Доказано, что при отсутствии отдаленных метастазов (M0) доля СОХ-2-положительных случаев составляла 33,1%, а при их наличии (M1) – 50,0%. «Шансы» отдаленных метастазов возрастали с 1,97 при M0 до 4,0 при M1.

Установлено достоверную диагностическую ценность качественного СОХ-2-теста от степени дифференцировки первичных опухолей наружных половых органов: при наличии высокой степени дифференцировки частота выявления достигала 24,5% (OR – 1,0), при умеренной степени – 35,4% (OR – 1,68), при наличии низкой степени дифференцировки – 44,0% (OR – 2,60), при недифференцированных опухолях – 100,0% (OR – 10,0).

При оценке морфологических особенностей опухоли диагностическая информативность качественного теста подтверждена при наличии недифференцированного рака – в 100,0% случаев (OR – 5,0), аденокарциномы – в 60,0% случаев (OR – 2,83), меланомы злокачественной – в 40,0% случаев (OR – 1,25), а также плоскоклеточного ороговевающего – в 32,0% (OR – 1,0) и плоскоклеточного неороговевающего рака – в 36,0% (OR – 1,07).

**Заключение.** При определении особенностей локализации первичной опухоли диагностическая ценность качественного теста установлена для тотального поражения (100,0%, OR – 2,0), опухолей больших половых губ (40,0%, OR – 1,29) и вульвы (34,1%, OR – 1,0). При первичной локализации опухоли в области задней половой спайки достоверной диагностической ценности качественного СОХ-2-теста не установлено.

**Ключевые слова:** циклооксигеназа-2, качественный тест, диагностическая информативность, опухоли наружных половых органов, женщины.

Дослідження останніх років виявили важливу роль експресії циклооксигенази-2 (СОХ-2) у виникненні різних передпухлинних і пухлинних новоутворень: лейкоплакії та плоскоклітинного раку порожнини рота [9], злоякісних пухлин стравоходу, товстої кишки, легенів, грудної залози, вульви, нирки, сечового міхура, шкіри тощо [2, 4, 6, 14].

У тканинах виділяють кілька типів СОХ. Зокрема, тип СОХ-1 є конститутивним та наявний практично в усіх органах і тканинах. Натомість СОХ-2 є індукцибельною та у звичайних умовах наявна у невеликій кількості у речовині головного мозку та у кірковому шарі нирок. В інших тканинах експресія СОХ-2 є патологічною і індукується стимулювальними чинниками, зокрема фактором некрозу пухлин та мітогенними стимуляторами [3].

Пухлини з гіперекспресією СОХ-2 втрачають здатність до апоптозу, в них відбувається активація неангіогенезу і підвищення адгезії ракових клітин до екстрацелюлярного матриксу, що призводить до збільшення метастатичного потенціалу і несприятливого прогнозу онкологічного захворювання [5].

Оскільки експресія СОХ-2 регулюється цитокінами і факторами росту, даний фермент відіграє важливу і багатогранну роль у проліферації клітин [7, 8]. Існують дані про спільний механізм впливу СОХ-2 та фактора некрозу пухлин- $\alpha$  з інтерлейкіном-1 на транскрипцію фактора росту судинного ендотелія та його рецепторів, що призводить до неангіогенезу [12, 13, 15]. В експериментальних дослідженнях на тваринах доведена чітка залежність інтенсивності неангіогенезу та експресії СОХ-2 [10, 11].

Проте відповідних досліджень, які б підтверджували експресію СОХ-2 за наявності пухлин зовнішніх статевих органів та діагностичну цінність якісного тесту СОХ-2 залежно від клінічних та морфологічних особливостей пухлини, існує недостатньо.

**Мета дослідження:** оцінювання експресії молекулярного маркера СОХ-2 залежно від клінічних, топографічних, гістологічно-морфологічних особливостей пухлин зовнішніх статевих органів.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Було проведено проспективне спостереження за 131 хворою на рак зовнішніх статевих органів. Середній вік жінок становив  $62,3 \pm 13,4$  року.

Відбір пацієнток для включення до дослідження проводили згідно з наступними критеріями:

- вік від 18 до 70 років,
- письмова згода пацієнток на участь у дослідженні,
- морфологічна ідентифікація пухлин зовнішніх статевих органів,
- наявність результатів дослідження маркерів VEGF-A та СОХ-2.

Для визначення стадії захворювання використовували системи TNM (UICC, 7-е видання, 2010) та FIGO.

Гістологічне та морфологічне дослідження проведені на матеріалі парафінових блоків біопсії. Гістологічне типування виконано з використанням рутинного (забарвлення гематоксиліном та еозин) та імуногістохімічного дослідження. Отриманий біопсійний матеріал фіксували у забуференому 10% формаліні з рН 7,4 та ущільнювали у парафіні із застосуванням гістіопротектора Histo-5 (Milestone, Італія). З парафінових блоків виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5 мкм за допомогою мікротома Microm HM325 (Thermo Scientific, Німеччина). Зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином для проведення загального оцінювання пухлини.

Аналіз молекулярно-біологічного маркера СОХ-2 проведено у повному обсязі у 131 пацієнтки (100,0%) із застосуванням імуноферментного аналізу (ридер «PR2100-Sanofi diagnostic pasteur», Франція). Для цього використовували набори «RD-SyStTems» (США).

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм оброблення даних загального призначення Statistica for Windows версії 7.0 (Stat Soft inc., США) та SPSS 17.0. Оцінювання ризику настання несприятливої події проводили з урахуванням абсолютного (AR) та відносного (RR) ризиків, а також відношення шансів (OR), з розрахунком довірчих інтервалів та критерію достовірності щодо RR та OR.

При  $p < 0,05$  розбіжності вважали статистично вірогідними [1].

Таблиця 1

**Відносна вірогідність та шанси верифікації клінічних стадій FIGO у жінок з пухлинами зовнішніх статевих органів залежно від результатів дослідження біомаркера COX-2**

| Показник   | COX-2(+)   |      | COX-2(-)   |      | Усього, абс. число | OR   |
|--|------------|------|------------|------|--------------------|------|
|  | Абс. число | %    | Абс. число | %    |                    |      |
| Стадія I   | 7          | 23,3 | 23         | 76,7 | 30                 | 1,0  |
| Стадія II  | 13         | 25,5 | 38         | 74,5 | 51                 | 1,12 |
| Стадія III   | 11         | 42,3 | 15         | 57,7 | 26                 | 2,41 |
| Стадія IV  | 13         | 51,2 | 11         | 45,8 | 24                 | 3,88 |
| Cumulative odds ratio (proportional odds model) [CI95%] – 2,52 [1,31–4,85] |            |      |            |      |                    |      |
| Generalized odds ratio (Agresti's alpha) [CI95%] – 2,16 [1,21–3,86]        |            |      |            |      |                    |      |
| Cochran-Armitage test for linear trend: $\chi^2$ – 7,57; p=0,006           |            |      |            |      |                    |      |

Таблиця 2

**Відносна вірогідність та шанси критеріїв T1–T4 (TNM) у жінок з пухлинами зовнішніх статевих органів залежно від результатів дослідження біомаркера COX-2**

| Критерій   | COX-2(+)   |       | COX-2(-)   |       | Усього, абс. число | OR   |
|--|------------|-------|------------|-------|--------------------|------|
|  | Абс. число | %     | Абс. число | %     |                    |      |
| Tis  | 0          | 0,0   | 3          | 100,0 | 3                  | 0,0  |
| T1   | 12         | 29,3  | 29         | 70,7  | 41                 | 1,0  |
| T2   | 18         | 25,7  | 52         | 74,3  | 70                 | 1,12 |
| T3   | 11         | 78,6  | 3          | 21,4  | 14                 | 12,0 |
| T4   | 2          | 100,0 | 0          | 0,0   | 2                  | 12,7 |
| Tx   | 1          | 100,0 | 0          | 0,0   | 1                  | 12,7 |
| Cumulative odds ratio (proportional odds model) [CI95%] – 3,44 [1,77–6,67] |            |       |            |       |                    |      |
| Generalized odds ratio (Agresti's alpha) [CI95%] – 2,65 [1,32–5,33]        |            |       |            |       |                    |      |

Таблиця 3

**Відносна вірогідність та шанси критеріїв N0–N2 (TNM) у жінок з пухлинами зовнішніх статевих органів залежно від результатів дослідження біомаркера COX-2**

| Критерій   | COX-2(+)   |      | COX-2(-)   |      | Усього, абс. число | OR   |
|--|------------|------|------------|------|--------------------|------|
|  | Абс. число | %    | Абс. число | %    |                    |      |
| N0   | 27         | 29,3 | 65         | 70,7 | 92                 | 1,0  |
| N1   | 12         | 44,4 | 15         | 55,6 | 27                 | 1,93 |
| N2   | 3          | 50,0 | 3          | 50,0 | 6                  | 2,41 |
| Nx   | 2          | 33,3 | 4          | 66,7 | 6                  | 1,20 |
| Cumulative odds ratio (proportional odds model) [CI95%] – 1,61 [0,73–3,59] |            |      |            |      |                    |      |
| Generalized odds ratio (Agresti's alpha) [CI95%] – 1,72 [0,95–3,10]        |            |      |            |      |                    |      |
| Cochran-Armitage test for trend: $\chi^2$ – 1,32; p=0,25                   |            |      |            |      |                    |      |

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Первинним завданням було вивчення значення COX-2 при клінічному стадіюванні за системою FIGO. Відносна вірогідність та шанси верифікації клінічних стадій FIGO у жінок з пухлинами зовнішніх статевих органів залежно від результатів дослідження біомаркера COX-2 наведені у табл. 1.

Співвідношення COX-2-позитивних (+) та COX-2-негативних (-) обстежень залежало від клінічних стадій FIGO. «Шанси» (OR) виявлення COX-2(+) у пацієнтів зростали при стадіях III (OR – 2,41) та IV (OR – 3,88), при стадіях I та II вірогідно не відрізнялись (OR – 1,0 та 1,12 відповідно).

У процедурах лінійного тренду було встановлено вірогідну залежність за даними Cumulative odds ratio, Generalized odds ratio та Cochran-Armitage test for linear trend.

Відносна вірогідність та шанси критеріїв T1–T4 (TNM) у жінок з пухлинами зовнішніх статевих органів залежно від результатів дослідження біомаркера COX-2 представлені у табл. 2.

При якісному аналізі діагностична цінність якісного тесту COX-2 доведена при переході від Tis (COX-2(+) – 0,0%) до T1 та T2 (COX-2(+) – 29,3% та 25,7% відповідно).

Проте вірогідного клінічного значення якісний аналіз COX-2 набував, починаючи з T3-стадії (78,6%), та є 100,0% маркером T4-стадії, а також за наявності Tx (100,0%). «Шанси» (OR) якісного виявлення COX-2 зростають у 12 разів при T3-, T4- та Tx-стадіях порівняно з T1, що підтверджено вірогідними показниками Cumulative odds ratio та Generalized odds ratio (p<0,05; див. табл. 2).

Результати якісного аналізу COX-2 залежно від ступеня ураження лімфатичних вузлів наведені у табл. 3.

Число COX-2-позитивних клінічних випадків зростало до 44,4% при N1 порівняно з 29,3% при N0, досягаючи 50,0% при N2. За наявності Nx кількість COX-2-позитивних пацієнтів становила 33,3% випадків (див. табл. 3).

Вірогідність одностороннього лімфатичного метастазування збільшується при позитивному якісному тесті COX-2 в 1,92 разу, двостороннього лімфатичного метастазування – у 2,41 разу (див. табл. 3). Проте, на відміну від VEGF-A, вірогідної залежності лінійного тренду (Cumulative odds ratio, Generalized odds ratio та Cochran-Armitage test) не встановлено.

Дані якісного аналізу COX-2 для оцінювання появи віддалених метастазів наведені у табл. 4.

Таблиця 4

**Відносна вірогідність та шанси критеріїв M0–M1 (TNM) у жінок з пухлинами зовнішніх статевих органів залежно від результатів дослідження біомаркера COX-2**

| Критерій  | COX-2(+)   |      | COX-2(-)   |      | Усього, абс. число | OR   |
|---|------------|------|------------|------|--------------------|------|
|   | Абс. число | %    | Абс. число | %    |                    |      |
| MX  | 1          | 20,0 | 4          | 80,0 | 5                  | 1,0  |
| M0  | 39         | 33,1 | 79         | 66,9 | 118                | 1,97 |
| M1  | 4          | 50,0 | 4          | 50,0 | 8                  | 4,0  |
| Cumulative odds ratio (proportional odds model) [CI95%] – 2,07 [0,60–7,164] |            |      |            |      |                    |      |
| Generalized odds ratio (Agresti's alpha) [CI95%] – 2,04 [0,74–5,66]         |            |      |            |      |                    |      |
| Cochran-Armitage test for trend: $\chi^2$ – 1,38; p=0,24                    |            |      |            |      |                    |      |

Таблиця 5

**Відносна вірогідність та шанси високого, помірного та низького ступенів диференціювання пухлин зовнішніх статевих органів у жінок залежно від результатів дослідження біомаркера COX-2**

| Критерій   | COX-2(+)   |       | COX-2(-)   |      | Усього, абс. число | OR   |
|--|------------|-------|------------|------|--------------------|------|
|  | Абс. число | %     | Абс. число | %    |                    |      |
| Високий  | 13         | 24,5  | 40         | 75,5 | 53                 | 1,0  |
| Помірний   | 18         | 35,3  | 33         | 64,7 | 51                 | 1,68 |
| Низький  | 11         | 44,0  | 14         | 56,0 | 25                 | 2,60 |
| Недиференційований   | 2          | 100,0 | 0          | 0,0  | 2                  | 10,0 |
| Cumulative odds ratio (proportional odds model) [CI95%] – 2,35 [1,23–4,52] |            |       |            |      |                    |      |
| Generalized odds ratio (Agresti's alpha) [CI95%] – 2,04 [1,10–3,77]        |            |       |            |      |                    |      |
| Cochran-Armitage test for trend: $\chi^2$ – 6,09; p=0,014                  |            |       |            |      |                    |      |

Таблиця 6

**Відносна вірогідність та шанси верифікації біомаркера COX-2 залежно від гістологічної характеристики первинної пухлини**

| Критерій   | COX-2(+)   |       | COX-2(-)   |       | Усього, абс. число | OR   |
|--|------------|-------|------------|-------|--------------------|------|
|  | Абс. число | %     | Абс. число | %     |                    |      |
| Рак плоскоклітинний зроговілий   | 25         | 32,0  | 53         | 68,0  | 78                 | 1,0  |
| Рак плоскоклітинний незроговілий   | 9          | 36,0  | 16         | 64,0  | 25                 | 1,07 |
| Рак базальноклітинний  | 0          | 0,0   | 2          | 100,0 | 2                  | 0,0  |
| Меланома злоякісна   | 2          | 40,0  | 3          | 60,0  | 5                  | 1,25 |
| Меланома веретеноподібна   | 0          | 0,0   | 1          | 100,0 | 1                  | 0,0  |
| Меланома змішана епітеліоїдна  | 0          | 0,0   | 1          | 100,0 | 1                  | 0,0  |
| Аденокарцинома   | 3          | 60,0  | 2          | 40,0  | 5                  | 2,83 |
| Саркома  | 0          | 0,0   | 1          | 100,0 | 1                  | 0,0  |
| Рак недиференційований   | 2          | 100,0 | 0          | 0,0   | 2                  | 5,0  |
| Cumulative odds ratio (proportional odds model) [CI95%] – 0,84 [0,35–2,02] |            |       |            |       |                    |      |
| Generalized odds ratio (Agresti's alpha) [CI95%] – 0,92 [0,46–1,86]        |            |       |            |       |                    |      |
| Cochran-Armitage test for trend: $\chi^2$ – 5,12; p=0,65                   |            |       |            |       |                    |      |

Доля COX-2-позитивних клінічних випадків становила 33,1% за відсутності віддалених метастазів (M0) та 50,0% – за їхньої наявності (M1). Вірогідність віддалених метастазів збільшувалася з 1,97 при M0 до 4,0 при M1. Дані аналізу лінійного тренду (Cumulative odds ratio, Generalized odds ratio та Cochran-Armitage test) були невірогідними (p>0,05).

Результати якісного та кількісного дослідження COX-2 залежно від ступеня диференціювання первинної пухлини наведено у табл. 5.

Під час вивчення результатів якісного тесту, подібно до результатів якісного тесту дослідження VEGF-A, встановлено лінійний тренд залежності COX-2-позитивних випадків від ступеня диференціювання: за наявності високого ступеня диференціювання частота виявлення досягла 24,5% (OR – 1,0), за наявності помірного ступеня – 35,4% (OR – 1,68), низького ступеня – 44,0% (OR – 2,60), у разі недиференційованих пухлин – 100,0% (OR – 10,0) (див. табл. 5).

Відносна вірогідність та шанси верифікації біомаркера COX-2 залежно від гістологічної характеристики первинної пухлини представлені у табл. 6.

Діагностична інформативність якісного тесту підтверджена у випадках недиференційованого раку у 100,0% випадків (OR – 5,0), аденокарциноми – у 60,0% випадків (OR – 2,83), меланоми злоякісної – у 40,0% випадків (OR – 1,25), а також плоскоклітинного зроговілого – у 32,0% (OR – 1,0) та плоскоклітинного незроговілого раку – у 36,0% випадків (OR – 1,07).

Натомість при таких гістологічних формах, як рак базальноклітинний, меланома веретеноподібна, меланома змішана епітеліоїдна та саркома, діагностична інформативність якісного тесту VEGF не була підтверджена: Cumulative odds ratio – 0,84 [CI95%: 0,35–2,02], Generalized odds ratio – 0,92 [CI95%: 0,46–1,86], Cochran-Armitage –  $\chi^2$  5,12; p=0,65 (див. табл. 6).

Відносна вірогідність та шанси верифікації біомаркера COX-2 залежно від локалізації первинної пухлини представлені у табл. 7.

Найбільша діагностична цінність якісного тесту встановлена для тотального ураження (100,0%, OR – 2,0), далі – пухлини великих статевих губ (40,0%, OR – 1,29) та вульви (34,1%, OR – 1,0). Для таких локалізацій, як мала статеві губа, уражен-

Відносна вірогідність та шанси верифікації біомаркера COX-2 залежно від локалізації первинної пухлини

| Локалізація   | COX-2(+)   |       | COX-2(-)   |       | Усього, абс. число | OR   |
|---|------------|-------|------------|-------|--------------------|------|
|   | Абс. число | %     | Абс. число | %     |                    |      |
| Вульва  | 29         | 34,1  | 56         | 65,9  | 85                 | 1,0  |
| Велика статева губа   | 8          | 40,0  | 12         | 60,0  | 20                 | 1,29 |
| Мала статева губа   | 2          | 22,2  | 7          | 77,8  | 9                  | 0,55 |
| Ураження обох статевих губ  | 1          | 25,0  | 3          | 75,0  | 4                  | 0,64 |
| Задня статева спайка  | 0          | 0,0   | 1          | 100,0 | 1                  | 0,0  |
| Бартолінова залоза  | 1          | 25,0  | 3          | 75,0  | 4                  | 0,64 |
| Клітор  | 1          | 16,7  | 5          | 83,3  | 6                  | 0,39 |
| Тотальне ураження   | 2          | 100,0 | 0          | 0,0   | 2                  | 2,0  |
| Cumulative odds ratio (proportional odds model) [CI95%] – 0,93 [0,43–2,0] |            |       |            |       |                    |      |
| Generalized odds ratio (Agresti's alpha) [CI95%] – 0,91 [0,47–1,76]       |            |       |            |       |                    |      |
| Cochran-Armitage test for trend: $\chi^2$ – 0,030; $p=0,862$              |            |       |            |       |                    |      |

ня обох статевих губ, бартолінова залоза, клітор, діагностична цінність якісного тесту була малоінформативною та становила 25,0% або менше: 22,2% (OR – 0,55), 25,0% (OR – 0,64), 25,0% (OR – 0,64), 16,7% (OR – 0,39) відповідно. У разі первинної локалізації пухлини у ділянці задньої статевої спайки діагностична цінність якісного COX-2-тесту становила 0,0%.

Слід також додати, що, згідно з множинним аналізом, отримані невірогідні дані (Cumulative odds ratio – 0,93 [CI95%: 0,43–2,0], Generalized odds ratio – 0,91 [CI95%: 0,47–1,76], Cochran-Armitage- $\chi^2$  – 0,030;  $p=0,862$ ), тому якісне оцінювання COX-2 не може використовуватись для верифікації первинної локалізації пухлин зовнішніх статевих органів.

**ВИСНОВКИ**

1. Під час визначення діагностичної цінності якісного COX-2-тесту для клінічного стадіювання FIGO «шанси» (OR) виявлення COX-2-позитивного якісного тесту зростає при стадіях III (OR – 2,41) та IV (OR – 3,88).

2. Під час якісного аналізу діагностична цінність тесту COX-2 доведена при переході від Tis (COX-2(+) – 0,0%) до T1 та T2 (COX-2(+) – 29,3% та 25,7% відповідно). Вірогідного значення якісний аналіз COX-2 набував з T3-стадії (78,6%) та був 100,0% маркером T4-стадії, а також за наявності Tx (100,0%).

3. Число COX-2-позитивних клінічних випадків залежно від ступеня ураження лімфатичних вузлів зростало до 44,4% при N1 (приріст в 1,92 разу) порівняно з 29,3% при N0, досягаючи 50,0% при N2 (вірогідність метастазування

збільшувалась у 2,41 разу). За наявності Nx кількість COX-2-позитивних пацієнтів становила 33,3%.

4. При якісному аналізі COX-2 для оцінювання віддалених метастазів доля COX-2-позитивних клінічних випадків становила 33,1% за відсутності віддалених метастазів (M0) та 50,0% – за їхньої наявності (M1). «Шанси» віддалених метастазів зростає з 1,97 при M0 до 4,0 при M1.

5. Установлено лінійний тренд залежності та діагностичної цінності якісного COX-2-тесту від ступеня диференціювання пухлин зовнішніх статевих органів: за наявності високого ступеня диференціювання частота виявлення досягала 24,5% (OR – 1,0), за помірного ступеня – 35,4% (OR – 1,68), за наявності низького ступеня – 44,0% (OR – 2,60), у разі наявності недиференційованих пухлин – 100,0% (OR – 10,0).

6. Під час оцінювання морфологічних особливостей пухлини діагностична інформативність якісного тесту підтверджена за наявності недиференційованого раку у 100,0% випадків (OR – 5,0), аденокарциноми – у 60,0% випадків (OR – 2,83), меланоми злоякісної – у 40,0% випадків (OR – 1,25), а також плоскоклітинного зроговілого – у 32,0% (OR – 1,0) та плоскоклітинного незроговілого раку – у 36,0% випадків (OR – 1,07).

7. Під час визначення особливостей локалізації первинної пухлини найбільша діагностична цінність якісного тесту встановлена для тотального ураження (100,0%, OR – 2,0), далі – пухлини великих статевих губ (40,0%, OR – 1,29) та вульви (34,1%, OR – 1,0). У разі первинної локалізації пухлини у ділянці задньої статевої спайки діагностична цінність якісного COX-2-тесту становила 0,0%.

**Сведения об авторе**

Самохвалова Елена Александровна – Отделение онкогинекологии Национального института рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43; тел.: (044) 259-01-73

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа-сфера, 2004. – 312 с.
2. Fons G, Burger MP, ten Kate FJ, van der Velden J. Assessment of promising protein markers for vulva cancer. Int J Gynecol Cancer. 2009; 19(4):756-60.
3. Haddad H., Engohan-Aloghe C., Belhaj S., et al. A very misleading vulvar tumor. Ann. Pathol. 2015; 35 (4): 368-370.
4. Haffty B.G., Yang Q., Moran M.S. Estrogen-dependent prognostic significance of cyclooxygenase-2 expression in early-stage invasive breast cancers treated with breast-conserving surgery and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71 (4): 1006–1013.
5. Hennequart M., Pilote L., Cane S., Hoffmann D., et al. Constitutive IDO1 Expression in Human Tumors Is Driven by Cyclooxygenase-2 and Mediates Intrinsic Immune Resistance. Cancer Immunol Res. 2017; 5(8): 695-709.
6. Horn L.C., Purz S., Krump C. COX-2 and Her-2-neu are overexpressed in Paget's disease of the vulva and the breast: results of a preliminary study. Arch Gynecol Obstet. 2008; 277 (2): 135–138.
7. Hu M., Peluffo G., Chen H. Role of COX-2 in epithelial-stromal cell interactions and progression of ductal carcinoma in situ of the breast. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106 (9): 3372–3377.
8. Javanjal P, Salhan S, Dhawan I, Das N, et al. Augmented Activity of Cyclooxygenase-2 in Tissue and Serum of Patients With Cervical Cancer. J Clin Lab Anal. 2016; 30(6): 1198-1207.
9. Ko S.H., Choi G.J., Lee J.H. et al. Differential effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inhibiting proliferation and induction of apoptosis in oral squamous cell carcinoma. Oncol Rep. 2008; 19 (2): 425–433.
10. Mitchell A, Newton JM, Brite K, Einspahr J, et al. Cyclooxygenase 2 expression in cervical intraepithelial neoplasia and vulvar cancer. J Low Genit Tract Dis. 2007; 11(2):80-5.
11. Raspollini MR, Asirelli G, Taddei GL. The role of angiogenesis and COX-2 expression in the evolution of vulvar lichen sclerosis to squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol. 2007; 106(3): 567-71.
12. Sunita BS, Sen A, Suhag V. To evaluate immunoreactivity of cyclooxygenase-2 in cases of endometrial carcinoma and correlate it with expression of p53 and vascular endothelial growth factor. J Cancer Res Ther. 2018; 14(6): 1366-1372.
13. Torricelli F, Mandato VD, Farnetti E, Abrate M, et al. Polymorphisms in cyclooxygenase-2 gene in endometrial cancer patients. Tumour Biol. 2015; 36(10): 7423-30.
14. Wang X., Colby J.K., Yang P. The resistance to the tumor suppressive effects of COX inhibitors and COX-2 gene disruption in TRAMP mice is associated with the loss of COX expression in prostate tissue. Carcinogenesis. 2008; 29 (1): 120–128.
15. Zhang X.H., Huang D.P., Guo G.L. Coexpression of VEGF-C and COX-2 and its association with lymphangiogenesis in human breast cancer. BMC Cancer. 2008; 8: 4.

Статья поступила в редакцию 10.09.2019