

ระยะเวลาโครงการ : 2 ปี (1 ธันวาคม 2549 ถึง 30 พฤศจิกายน 2551)

มีโปรตีนหลายชนิดที่เกี่ยวข้องในขบวนการเกิดมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma รวมทั้งโปรตีน 3 ชนิด คือ cyclooxygenase-1 (COX-2), survivin, and vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งเป็นโปรตีนที่มียารักษาแบบมุ่งเป้าแล้ว

จุดประสงค์ของการศึกษานี้คือ 1) เพื่อเปรียบเทียบการแสดงออก (expression) ของ Cox-2, survivin, และ VEGF ในรอยโรคจากปากมดลูกที่มีความรุนแรงต่างกัน และ 2) เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง expression ของโปรตีนเหล่านี้ กับ clinicopathologic features

ได้ทำการศึกษา COX-2, survivin, และ VEGF expression โดยวิธี immunohistochemistry ในเนื้อเยื่อปากมดลูกของผู้ป่วยจำนวน 343 ราย ได้แก่ ปากมดลูกปกติ 51 ราย, รอยโรคก่อนมะเร็งแบบ low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) 48 ราย, รอยโรคก่อนมะเร็งแบบ high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) 48 ราย, และมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma (SCCA) 196 ราย

ผลการศึกษาพบสัดส่วนของเซลล์ที่มี positive protein expression ตามลำดับ (normal, LSIL, HSIL, และ SCCA) ดังนี้ COX-2; 0%, 0%, 22.92%, และ 48.47%; survivin; 0%, 14.58%, 39.58%, และ 61.22%; และ VEGF; 5.88%, 58.08%, 45.83%, และ 66.84%. พบว่ากลุ่ม HSIL มีสัดส่วนของ case ที่มี positive COX-2 expression มากกว่ากลุ่ม normal cervix ($p < 0.001$) และ พบว่ากลุ่ม SCCA มีสัดส่วนของ case ที่มี positive COX-2 expression มากกว่ากลุ่ม HSIL สัดส่วนของ case ที่มี positive survivin expression นั้นเพิ่มขึ้นตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญจากกลุ่ม normal ถึง กลุ่ม LSIL ($p = 0.005$), กลุ่ม LSIL ถึง กลุ่ม HSIL ($p = 0.006$) และ กลุ่ม HSIL ถึง กลุ่ม SCCA ($p = 0.007$) สัดส่วนของ case ที่มี positive VEGF expression นั้นในกลุ่ม LSIL มากกว่า กลุ่ม normal ($p < 0.001$), ในกลุ่ม HSIL มากกว่ากลุ่ม normal ($p < 0.001$), และ ในกลุ่ม SCCA มากกว่าใน HSIL ($p = 0.007$)

เฉพาะในกลุ่มมะเร็งปากมดลูก พบว่า COX-2 expression มีความสัมพันธ์กับ lymph node metastasis อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.045$) และ VEGF expression มีความสัมพันธ์กับ survivin expression ($p = 0.002$) และ histologic grade ($p = 0.005$) อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลแบบ subgroup analysis พบว่า COX-2 expression มีความสัมพันธ์กับ lymph node metastasis เฉพาะในกลุ่ม positive lymphovascular space invasion และนอกจากนั้นยังพบว่า COX-2 expression มีความสัมพันธ์กับ disease recurrence เฉพาะในกลุ่มที่ไม่ได้รับ adjuvant therapy.

สรุปว่าการรักษาแบบมุ่งเป้าต่อโปรตีนที่ศึกษานี้อาจจะนำมาใช้ได้กับผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่มี positive protein expression และ อาจจะสามารถใช้ COX-2 expression เป็นปัจจัยในการทำนาย lymph node metastasis

การศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ COX-2, survivin, and VEGF expression ใน metastatic lymph node จะทำให้ทราบถึงบทบาทของโปรตีนเหล่านี้ในต่อมน้ำเหลืองที่มีมะเร็งกระจายไปแล้ว ซึ่งอาจจะเป็นความรู้พื้นฐานในการป้องกันการกระจายของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลือง นอกจากนี้ การศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ COX-2 expression ใน tumor emboli อาจจะอธิบายความสัมพันธ์ของ COX-2 และ lymph node metastasis และท้ายที่สุดการศึกษาเกี่ยวกับ expression ของโปรตีนอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งและการกระจายของมะเร็ง ในรอยโรคก่อนมะเร็ง ในมะเร็งปากมดลูกและในมะเร็งที่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองจะนำไปสู่องค์ความรู้ที่กว้างขวางและใหม่ยิ่งขึ้น ในแง่ของกลไกการเกิดมะเร็ง ซึ่งแน่นอนว่าความรู้เหล่านี้จะนำไปสู่การคิดค้นมาตรการใหม่ๆในการป้องกันและรักษาโรคมะเร็ง

Many proteins involve in multistep carcinogenesis of cervical squamous cell carcinoma; some of which including cyclooxygenase-1 (COX-2), survivin, and vascular endothelial growth factor (VEGF) are promising for targeted therapy.

The objectives of this study were: 1) to compare the expression of COX-2, survivin, and VEGF in cervical lesions; and 2) to evaluate the association of the protein expressions and specific clinicopathologic features.

Immunohistochemical studies for COX-2, survivin, and VEGF were performed on 51 normal cervixes, 48 low grade squamous intraepithelial lesions (LSIL), 48 high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL), and 196 surgically treated squamous cell carcinomas (SCCA).

The expressions of the studied protein in normal cervix, LSIL, HSIL, and SCCA were as follows COX-2; 0%, 0%, 22.92%, 48.47%; survivin; 0%, 14.58%, 39.58%, and 61.22%; and VEGF; 5.88%, 58.08%, 45.83%, 66.84%. The expression of COX-2 was significantly increased from normal cervix to HSIL ($p<0.001$), and HSIL to SCCA ($p=0.001$). The expression of survivin was significantly increased from normal cervix to LSIL ($p=0.005$), LSIL to HSIL ($p=0.006$), and HSIL to SCCA ($p=0.007$). The expression of VEGF significantly increased from normal cervix to LSIL ($p<0.001$), normal cervix to HSIL ($p<0.001$), and HSIL to SCCA ($p=0.007$). In SCCA; COX-2 expression was significantly associated with lymph node metastasis ($p=0.045$), and VEGF expression was associated with survivin expression ($p=0.002$) and high histologic grade ($p=0.005$). Especially, COX-2 expression was associated with lymph node metastasis in the group of patients with lymphovascular space invasion; and COX-2 expression was associated with disease recurrence in the group of patients without adjuvant therapy.

Targeted therapy to these proteins could be applied in a significant proportion of SCCA cases. In addition, COX-2 may serve as another prognostic factor to predict lymph node metastasis.

Further studies of COX-2, survivin, and VEGF expression in metastatic lymph node would uncover the roles of these proteins in the metastatic site and provide the clues for metastatic prevention and treatment. The additional study of COX-2 expression in the tumor emboli might explain the association between this protein and lymph node metastasis. The studies of various protein expressions in cervical lesions and metastatic nodes would certainly provide novel understanding in cervical cancer carcinogenesis, leading to new cancer prevention and treatment strategies.