

# Cox-2 e sua associação com fatores prognósticos e resposta à quimioterapia primária em pacientes com câncer de mama

## *Cox-2 and its association with prognostic factors and response to primary chemotherapy in patients with breast cancer*

RENATO DE LIMA ROZENOWICZ, ACBC-SP<sup>1</sup>; ROBERTO EUZÉBIO DOS SANTOS<sup>2</sup>; MARIA ANTONIETA LONGO GALVÃO SILVA<sup>3</sup>; FABIO FRANCISCO OLIVEIRA RODRIGUES, TCBC-SP<sup>4</sup>; ANDRÉ LIMA DE OLIVEIRA<sup>5</sup>; LILIANE BARATELA ULSON<sup>6</sup>; VILMAR MARQUES OLIVEIRA<sup>7</sup>; TSUTOMU AOKI<sup>8</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** Avaliar em pacientes com câncer de mama a expressão imunoistoquímica da cox-2 antes da quimioterapia primária com 5-fluorouracil, epirrubina e ciclofosfamida (FEC) e a associação desta com tamanho inicial do tumor, estado linfonodal, receptores hormonais, expressão da Her-2 e com a resposta clínica e anatomopatológica. **Métodos:** Estudo retrospectivo com 41 mulheres portadoras do diagnóstico histopatológico de carcinoma ductal de mama. Foram submetidas à quimioterapia primária com esquema FEC (5-fluorouracil, epirrubina e ciclofosfamida) na dosagem de 500mg/m<sup>2</sup>, 75mg/m<sup>2</sup> e 500 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Os critérios de inclusão foram intervalo etário entre 30 e 70 anos, estadiamento II a IIIA, após comprovação da ausência de metástase, tumor primário de mama, único e unilateral, tipo histológico ductal invasivo e ausência de cardiopatia e gestação. Para avaliação da expressão da proteína Her 2 neu utilizaram-se anticorpos monoclonais de coelho. Para visibilizar a expressão da proteína cox-2 utilizaram-se anticorpos policlonais obtidos do soro de cabras. A avaliação da resposta clínica ao tratamento foi realizada por exame físico mensurando-se o maior eixo tumoral por paquímetro. As medidas foram realizadas à admissão e após os ciclos de quimioterapia primária. Após três sessões quimioterápicas com intervalos de 21 dias realizou-se o procedimento cirúrgico. Adotaram-se os critérios do RECIST. Após a operação foi avaliada a resposta anatomopatológica local, sendo considerada completa quando da ausência de neoplasia invasiva e do componente in situ. Na avaliação imunoistoquímica para os receptores de estrogênio utilizaram-se estrogen receptor NCL-ER6F11 e para progesterona, progesterone receptor, NCL-PGR-312 considerando positiva quando da coloração em 10% ou mais das células tumorais. **Resultados:** A distribuição segundo estadiamento clínico UICC verificaram-se seis no estágio IIA (14,6%), 22 no estágio IIB (53,6%) e 13 estágio IIIA (31,8%). A avaliação clínica inicial do maior eixo tumoral variou de 2,5 a 15 cm e mediana de 5 cm. Foram identificadas 14 pacientes (34,1%) com estado linfonodal negativo e 27 positivo (65,9%). Observou-se que 19 (46,3%) apresentavam-se no menacme e 22 (53,6%) na menopausa. **Conclusão:** Houve associação da expressão da cox-2 à fatores de pior prognóstico no câncer de mama como estado linfonodal positivo, receptores hormonais negativos e expressão da Her-2.

**Descritores:** Quimioterapia adjuvante. Neoplasias da mama.

### INTRODUÇÃO

Estimam-se no Brasil 49.470 casos novos de câncer de mama com 9.170 óbitos no ano de 2008, a despeito dos avanços para rastreamento e tratamento desta enfermidade sua mortalidade aumentou 76% no período de 1970-2000, passando de 5,7 a cada 100.000 mulheres em 1979 para 10,15 a cada 100.000 mulheres em 2002<sup>1</sup>.

A quimioterapia neoadjuvante apresenta como vantagens a possibilidade do estudo in vivo do

quimioterápico e o aumento das taxas de operação conservadora. Logo a busca por marcadores intrínsecos à agressividade tumoral além de proporcionar o encontro de novos fatores prognósticos torna-se útil no planejamento terapêutico. Neste contexto o estudo da ciclooxigenase-2 tem se mostrado relevante. Cox é a enzima de conversão do ácido araquidônico em prostaglandina H<sub>2</sub>. Existe nos mamíferos em duas isoformas: cox-1 e cox-2, sendo a cox-2 uma proteína de 74kDa localizada no retículo endoplasmático e membrana nuclear, e expressada medi-

Trabalho realizado no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de São Paulo (DOGI-IMSCSP) - SP-BR.

1. Médico Assistente da Clínica de Oncologia Pélvica do DOGI da Irmandade da Santa Casa de São Paulo- SP-BR; 2. Chefe da Clínica de Oncologia Pélvica do DOGI da Irmandade da Santa Casa de São Paulo - SP-BR; 3. Professora assistente do Departamento de Anatomia-Patológica-FCMSCSP - SP-BR; 4. Médico Assistente da Clínica de Oncologia Pélvica do DOGI da Irmandade da Santa Casa de São Paulo- SP-BR; 5. Médico Assistente da Clínica de Ginecologia Geral do DOGI da Irmandade da Santa Casa de São Paulo- SP-BR; 6. Pós-Graduanda da FCMSCSP- SP-BR; 7. Médico Assistente da Clínica de Mastologia do DOGI da Irmandade da Santa Casa de São Paulo- SP-BR; 8. Diretor do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de São Paulo- SP-BR.

ante estímulos como resposta inflamatória e promotores tumorais<sup>2</sup>.

Liu et al observaram em camundongos transgênicos com superexpressão da cox-2 o desenvolvimento de câncer de mama em 85% dos animais, sugerindo o envolvimento desta enzima na carcinogênese da glândula mamária<sup>3</sup> além de outros estudos correlacionarem sua expressão com estímulos invasivos e metastáticos no câncer de mama<sup>4</sup>.

Este trabalho tem por objetivo avaliar a expressão imunoistoquímica da cox-2 e sua associação com tamanho tumoral, estado clínico linfonodal, receptores hormonais, expressão da Her-2 neu e com a resposta clínica e anatomopatológica à quimioterapia primária em mulheres portadoras de carcinoma ductal da mama estádios II ou III.

## MÉTODOS

Estudo retrospectivo baseado no banco de dados do Serviço de Quimioterapia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia (DOGI) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP). Foram avaliadas 41 mulheres atendidas no período de julho de 2004 a julho de 2006, com diagnóstico histopatológico de carcinoma ductal de mama.

Este grupo de pacientes, após biópsia incisional, foi submetido à quimioterapia primária com esquema FEC (5-fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida) na dosagem de 500mg/m<sup>2</sup>, 75mg/m<sup>2</sup> e 500 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Os critérios de inclusão foram intervalo etário entre 30 e 70 anos, estadiamento II a IIIA segundo os critérios da UICC 6<sup>a</sup> Edição, após comprovação da ausência de metástase (cintilografia óssea, radiografia do tórax, ultrasonografia de abdome e CA 15-3), tumor primário de mama, único e unilateral (avaliado por mamografia), tipo histológico ductal invasivo e ausência de cardiopatia e gestação.

Nesta casuística a idade variou entre 32 e 70 anos, com média de 49,9 anos, desvio-padrão de 10,25 e mediana de 50 anos. Sete (17,1%) pacientes encontravam-se no grupo menor que 40 anos; 27 (65,8%) entre 41 e 60 anos e sete (17,1%) acima de 60 anos.

Para a distribuição segundo estadiamento clínico UICC verificaram-se seis no estágio IIA (14,6%), 22 no estágio IIB (53,6%) e 13 estágio IIIA (31,8%).

A avaliação clínica inicial do maior eixo tumoral variou de 2,5 a 15 cm com média de 5,9 cm (desvio-padrão de 2,43 cm) e mediana de 5 cm, sendo que 19 pacientes (46,3%) apresentaram tumor maior que 5 cm e 22 (53,7%) menor ou igual a 5 cm. Foram identificados 14 pacientes (34,1%) com estado linfonodal negativo e 27 positivo (65,9%). Observou-se que 19 (46,3%) das pacientes apresentavam-se no menacme e 22 (53,6%) na menopausa.

### Avaliação imunoistoquímica

O material da biópsia prévia ao tratamento quimioterápico foi fixado em solução tamponada de formaldeído a 10% e enviado para o Departamento de Ciências Patológicas da ISCMSP. A reação imunoistoquímica do presente estudo foi realizada conforme protocolo do Departamento de Anatomia Patológica da ISCMSP.

Para os receptores de estrogênio utilizaram-se estrogen receptor NCL-ER6F11 (Mouse Monoclonal Antibody Novocastra, Norwell, MA, USA, diluição: 1/55 overnight) e para progesterona, progesterone receptor, NCL-PGR-312 (Mouse Monoclonal Antibody Novocastra, Norwell, MA, USA, diluição: 1/100 overnight) considerando positiva quando da coloração em 10% ou mais das células tumorais.

Para avaliação da expressão da proteína Her 2 neu, na membrana citoplasmática das células neoplásicas, utilizaram-se anticorpos monoclonais de coelho (Dako Cop., Carpinteria, CA, USA) analisando conforme a avaliação proposta por Abreu e Lima *et al.*<sup>5</sup>.

Para visibilizar a expressão da proteína cox-2 utilizaram-se anticorpos policlonais obtidos do soro de cabras (3362-100 Biovision Research Products, diluição 1:70) sendo o controle positivo realizado em biópsias de tecido mamário com processo inflamatório. A análise da reação imunoistoquímica foi feita conforme o critério proposto por Ristimäki *et al.*<sup>6</sup> baseado na intensidade de coloração do citoplasma e membrana celular, sendo considerada positiva quando da nota 2 ou 3.

### Avaliação de resposta tumoral

A avaliação da resposta clínica ao tratamento foi realizada por exame físico mensurando-se o maior eixo tumoral por paquímetro. As medidas foram realizadas à admissão e após os ciclos de quimioterapia primária, pelo mesmo examinador, sendo anotadas em prontuário e no banco de dados do Serviço de Quimioterapia do DOGI. Após três sessões quimioterápicas com intervalos de 21 dias realizou-se o procedimento cirúrgico.

Adotaram-se os critérios do RECIST-Response Evaluation Criteria in Solid Tumors conforme proposto por Therrase *et al.*<sup>7</sup> considerando-se como grupo respondedor as pacientes com resposta completa ou parcial, e como grupo não respondedor as pacientes com progressão de doença ou doença estável.

Após a operação foi avaliada a resposta anatomopatológica local, sendo considerada resposta completa quando da ausência de neoplasia invasiva e do componente *in situ*, conforme preconizado por Sataloff *et al.*<sup>8</sup>.

### Análise estatística

Foi realizada no programa SPSS 15 for Windows, associando-se pelo teste exato de Fischer a expressão da cox-2 com as variáveis em estudo. Fixou-se em 5% o nível de rejeição da hipótese de nulidade para as variáveis analisadas.

## RESULTADOS

Em relação aos receptores hormonais, 25 pacientes (60,98%) eram receptor estrogênico positivo e 24 (58,5%) receptor progesterona positivo. Pelo método imunistoquímico a expressão da Her 2 neu foi positiva em 17 pacientes (41,4%) e a da cox-2 em 23 (56,1%).

Após a quimioterapia neoadjuvante, o maior eixo tumoral variou de zero a 8,5 cm com média de 3,59 cm, desvio-padrão de 2,14 cm e mediana de 3,0 cm.

A resposta clínica baseada nos critérios RECIST apresentou a seguinte distribuição: 25 pacientes (60,98%) respondedoras e 16 (39,02%) não respondedoras. A avaliação anatomopatológica demonstrou resposta completa em cinco pacientes (12,19%) (Tabelas 1 e 2).

## DISCUSSÃO

Torna-se oportuno o estudo da cox-2 e a sua associação com resposta à quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama, posto que a identificação de biomarcadores de resposta proporcionará o encontro de um grupo ideal de pacientes, beneficiando-as com preservação mamária e menor toxicidade. Neste estudo observou-se a expressão da cox-2 em 56% da casuística indo ao encontro dos dados da literatura nos quais esta é expressa em torno de 40%<sup>9</sup>.

Não se encontrou correlação entre a expressão da cox-2 e tamanho inicial do tumor, divergindo da literatura onde evidencia-se associação de sua expressão com tumores maiores<sup>10</sup>.

**Tabela 1** - Correlação entre a expressão da Cox-2 e fatores prognósticos nas 41 pacientes com carcinoma ductal invasivo submetidas à quimioterapia primária.

Cox-2	Diâmetro tumoral (cm)		p
	<5	>5	
Negativa (%)	7 (31,9)	11 (57,9)	p=0,12
Positiva (%)	15 (68,1)	8 (42,1)	
Cox-2	Linfonodos comprometidos clinicamente		p
	Negativo	Positivo	
Negativa (%)	10 (71,5)	8 (29,7)	p=0,019
Positiva (%)	4 (28,5)	19 (70,3)	
Cox-2	Receptor Estrogênico		p
	Negativo	Positivo	
Negativa (%)	4 (25)	14 (56)	p=0,050
Positiva (%)	12 (75)	11 (44)	
Cox-2	Receptor Progesterona		p
	Negativo	Positivo	
Negativa (%)	4 (23,6)	14 (59,4)	p=0,028
Positiva (%)	13 (76,4)	10 (41,6)	
Cox-2	Expressão da Her-2 neu		p
	Negativo	Positivo	
Negativa (%)	17 (70,8%)	1 (5,8%)	p=0,001
Positiva (%)	7 (29,2%)	16 (94,2%)	

**Tabela 2** - Correlação entre a expressão da Cox-2, resposta clínica e resposta anatomopatológica nas 41 pacientes com carcinoma ductal invasivo submetidas à quimioterapia primária.

Cox-2	Resposta clínica (RECIST)		p
	Não respondedora	Respondedora	
Negativa (%)	10 (62,5)	8 (32)	p=0,10
Positiva (%)	6 (37,5)	17 (68)	
Cox-2	Resposta anatomopatológica		p
	Não respondedora	Respondedora	
Negativa (%)	16 (44,4)	2 (40,0)	p=0,85
Positiva (%)	20 (55,6)	3 (60,0)	

O estado linfonodal é um dos principais fatores prognósticos no carcinoma de mama, sua positividade confere risco de 35% para morte pela doença em cinco anos. Costa *et al.*<sup>11</sup> estudando 46 mulheres portuguesas tratadas na Universidade do Porto evidenciaram correlação entre a expressão da cox-2 no tumor e estado linfonodal positivo, convergindo com os dados da literatura<sup>6,8</sup>. Obteve-se aqui associação positiva da cox-2 com estado linfonodal clínico positivo corroborando com os dados dos autores acima e com os de Grudzinski *et al.*<sup>12</sup> que, em nosso meio, verificaram associação positiva desta expressão com linfonodos axilares comprometidos. Estes dados enfatizam o provável papel da cox-2 nos mecanismos de linfoangiogênese com disseminação da doença, corroborando com achados *in vitro* da estimulação do VEGF-c pela cox-2<sup>13</sup>.

Quando da análise dos receptores hormonais em função da expressão da cox-2, observou-se relação inversa entre estas variáveis, achado este evidenciado por outros autores (6,10). McCarthy *et al.*<sup>14</sup> também observaram, pela técnica de RT-PCR, correlação significativa entre expressão da cox-2 positiva e receptor hormonal negativo, denotando pior prognóstico, embora maior susceptibilidade à quimioterapia.

Um dos possíveis mecanismos que explica esta associação negativa foi proposta em estudo *in vitro* por Mendelson & Hardy<sup>15</sup> que observaram por imunoprecipitação de cromatina (ChIP), em meio de cultura com progesterona, a inibição da transcrição do gene da cox-2 através do bloqueio da sub-unidade p65 da NF- $\kappa$ B. Concluíram estes autores que ao interferir em sua expressão, o receptor de progesterona apresenta papel crucial no bloqueio da via de carcinogênese mamária mediada pela prostaglandina E2 e aromatase, corroborando com o estudo NSABP B-09 que demonstrou maior benefício do tamoxifeno em pacientes com tumores receptor progesteragênico positivo.

A relação entre a sinalização do Her-2 neu e a expressão da cox-2 é bem evidenciada na literatura, propondo-se modelo biológico no qual ocorre indução da cox-2 pela Her-2 via Ras/MAPK, havendo alça de retroalimentação positiva da cox-2 com a Her<sup>16</sup>. Evidenciou-se aqui a expressão da cox-2 em 94,2% do grupo

Her-2 positivo associação esta altamente significativa, dado semelhante aos da literatura<sup>17</sup>.

Os estudos referentes à associação da expressão da cox-2 com a resposta à quimioterapia primária são escassos, contudo existem evidências de que a expressão da cox-2 relaciona-se com resistência à quimioterapia. Em relação ao câncer de mama, Surowiak *et al.*<sup>18</sup> analisando por imunistoquímica a expressão da cox-2 e da proteína de resistência à drogas, MDR-1, em 104 mulheres polonesas com carcinoma ductal submetidas à quimioterapia adjuvante, obtiveram associação estreita entre expressão da cox-2 e MDR-1. Além de evidenciarem menor resposta no grupo que a expressava, sugeriu que por mecanismos associados à MDR-1, a cox-2 possa relacionar-se com o efluxo intracelular dos antracíclicos promovendo resistência aos quimioterápicos.

Em pacientes portadores de carcinoma esofágico a expressão da cox-2 correlacionou-se com menor resposta à quimiorradioterapia neoadjuvante<sup>19</sup> corroborando com Ferrandina *et al.*<sup>20</sup> que evidenciaram menor resposta à quimioterapia em neoplasia ginecológicas, demonstrando a quimiorresistência em tumores que expressam cox-2.

Obteve-se aqui a expressão da cox-2 em 68% do grupo respondedor e em 37,5% do grupo não respondedor; embora estes dados apresentem comportamento de correlação entre expressão da cox-2 e boa resposta à quimioterapia primária com FEC, não ocorreu associação estatística significativa. Em relação à resposta anatomopatológica não observou-se associação entre esta e a expressão da cox-2.

Embora não tenha havido associação com resposta à quimioterapia neoadjuvante, novas pesquisas sobre a cox-2 devem ser realizadas no intuito de se estabelecer seu verdadeiro papel como fator preditivo de resposta à quimioterapia em pacientes com câncer de mama.

Houve associação da expressão da cox-2 à fatores de pior prognóstico no câncer de mama como estado linfonodal positivo, receptores hormonais negativos e expressão da Her-2.

## A B S T R A C T

**Objective:** To evaluate the immunohistochemical expression of cox-2 before primary chemotherapy with 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC) and its association with initial tumor size, lymph node status, hormone receptors, expression of HER2 and the clinical and pathological response in patients with breast cancer. **Methods:** We conducted a retrospective study with 41 women with histopathological diagnosis of ductal breast carcinoma. They underwent primary chemotherapy with FEC regimen (5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide) at 500mg/m<sup>2</sup>, 75mg/m<sup>2</sup> and 500 mg/m<sup>2</sup>, respectively. Inclusion criteria were age range between 30 and 70 years, stage II to IIIA, absence of metastasis, primary tumor of the breast, single, unilateral, with ductal invasion at histology and absence of heart disease and pregnancy. To evaluate the expression of HER2/neu protein we used rabbit monoclonal antibodies. To visualize the expression of cox-2 protein we used polyclonal antibodies obtained from goats' serum. The evaluation of clinical response to treatment was performed during physical examination by measuring the major tumor axis with a pachymeter. Measurements were taken at admission and after primary chemotherapy cycles. After three chemotherapy sessions at intervals of 21 days the surgical procedure was carried out. We adopted the criteria of RECIST. After the operation we evaluated

the local pathological response, which was considered complete when there was absence of invasive neoplasia and of the *in situ* component. In immunohistochemical assessing of estrogen receptors we used estrogen receptor NCL-ER6F11 and, for progesterone, progesterone receptor NCL-PGR-312, considering positive the staining of 10% or more tumor cells. **Results:** The distribution according to UICC clinical stage classified six patients in stage IIA (14.6%), 22 in stage IIB (53.6%) and 13 stage IIIA (31.8%). The initial clinical evaluation of the major tumor axis ranged from 2.5 to 15 cm and a median of 5 cm. We identified 14 patients (34.1%) with negative lymph node status, and 27 positive (65.9%). It was observed that 19 (46.3%) were in premenopause and 22 (53.6%) in menopause. **Conclusion:** There was an association of the expression of Cox-2 to the factors associated with poor prognosis in breast cancer, such as positive lymph node status, negative hormone receptors and HER2 expression.

**Key words:** Adjuvant chemotherapy. Breast cancer.

## REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativa 2008: Incidência de câncer no Brasil. [internet]. Rio de Janeiro: INCA, 2007. 96p [Acesso em: 05 de maio de 2009]. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estimativa\\_incidencia\\_cancer\\_2008.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estimativa_incidencia_cancer_2008.pdf)>
- Méric JB, Rottey S, Olausen K, Soria JC, Khayat D, Rixe O, et al. Cyclooxygenase-2 as a target for anticancer drug development. [Review] Crit Rev Oncol Hematol. 2006; 59:51-64. Epub 2006 Mar 13.
- Liu CH, Chang SH, Narko K, Trifan OC, Wu MT, Smith E, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. J Biol Chem. 2001; 276:18563-9.
- Stasinopoulos I, Mori N, Bhujwala Z. The malignant phenotype of breast cancer cells is reduced by cox-2 silencing. Neoplasia. 2008;10:1163-69.
- Abreu e Lima, M C; Gobbi, H; Gianotti Filho, O; Alvarenga, M. Lesões benignas não neoplásicas e neoplasias da mama. In: Bacchi, CE; Cardoso de Almeida, PC; Franco, M. Manual de padronização de laudos histopatológicos. 3ª. Edição São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia; 2005. p 265-6.
- Ristimäki A, Sivula A, Lundin J, Lundin M, Salminen T, Haglund C, et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. Cancer Res 2002; 62:632-5.
- Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumor assessment. Eur J Cancer. 2006; 42(8):1031-9.
- Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Leieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. J Am Coll Surg. 1995; 180:297-306.
- Half E, Tang XM, Gwyn K, Sahin A, Wathen K, Sinicrope FA. Cyclooxygenase-2 expression in human breast cancer and adjacent ductal carcinoma *in situ*. Cancer Res. 2002; 62:1676-81.
- Denkert C, Winzer KJ, Müller BM, Weichert W, Pest S, Köbel M, et al. Elevated expression of cyclooxygenase-2 is a negative prognostic factor for disease free survival and overall survival in patients with breast carcinoma. Cancer. 2003; 97:2978-87.
- Costa C, Soares R, Reis-Filho JS, Leitão D, Amendoeira I, Schmitt FC. Cyclo-oxygenase 2 expression is associated with angiogenesis and lymph node metastasis in human breast cancer. J Clin Pathol. 2002; 55:429-34.
- Grudzinski M, Cambruzzi E, Lahude E, Savaris RF, Pedrini JL, Zettler CG. Expressão da COX-2 e CD115 no câncer de mama e sobrevida livre de doença. Rev Assoc Med Bras. 2006; 52:275-80.
- Timoshenko AV, Chakraborty C, Wagner GF, Lala PK. COX-2-mediated stimulation of the lymphangiogenic factor VEGF-C in human breast cancer. Br J Cancer. 2006; 94:1154-63.
- McCarthy K, Bustin SA, Ogunkolade B, Khalaf S, Laban CA, McVittie CJ, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) mRNA expression and hormone receptor status in breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2006; 32:707-9.
- Mendelson C, Hardy DB. Role of the progesterone receptor (PR) in the regulation of inflammatory response pathways and aromatase in the breast. J Steroid Biochem Mol Biol. 2006; 102:241-9.
- Benoit V, Relic B, Leval Xd X, Chariot A, Merville MP, Bours V. Regulation of HER-2 oncogene expression by cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2. Oncogene. 2004; 23:1631-5.
- Boland GP, Butt IS, Prasad R, Knox WF, Bundred NJ. COX-2 expression is associated with aggressive phenotype in ductal carcinoma *in situ*. Br J Cancer. 2004; 90:423-29.
- Surowiak P, Materna V, Matkowski R, Szczuraszek K, Kornafel J, Wojnar A, et al. Relationship between the expression of cyclooxygenase 2 and MDR1/P-glycoprotein in invasive breast cancer and their prognostic significance. Breast Cancer Res. 2007; 7:862-70.
- Yoshikawa R, Fujiwara Y, Koishi K, Kojima S, Matsumoto T, Yanagi H, Yamamura T, Nishigami T, Tsujimura T. Cyclooxygenase-2 expression after preoperative chemoradiation correlates with more frequent esophageal cancer recurrence. World J Gastroenterol, 2009 ; 28:2283-8.
- Ferrandina G, Ranelletti FO, Martinelli E, Paglia A, Zannoni GF, Scambia G. Cyclo-oxygenase-2 (Cox-2) expression and resistance to platinum versus platinum/paclitaxel containing chemotherapy in advanced ovarian cancer. BMC Cancer. 2006; 6:182.

Recebido em 13/08/2009

Aceito para publicação em 16/10/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

### Como citar esse artigo:

Rozenowicz RL, Santos RE, Silva MALG, Rodrigues FFO, Oliveira AL, Ulson LB, Oliveira VM, Aoki T. Cox-2 e sua associação com fatores prognósticos e resposta à quimioterapia primária em pacientes com câncer de mama. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2010; 37(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

### Endereço para correspondência:

Renato Rozenowicz

E-mail: rozenowicz.r@uol.com.br