

위암조직에 있어 COX-2 발현이 림프관신생과 림프절 전이에 미치는 영향

한양대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실

전후완 · 권성준 · 백승삼¹ · 송영수¹

목적: 위암 발생에서 cyclooxygenase-2 (COX-2)가 혈관신생을 유도한다는 연구보고는 많으나 COX-2와 림프관신생과의 연관성은 잘 알려져 있지 않다. 이에 위암에서 COX-2와 VEGF-C의 상관관계 및 다른 임상병리학적 인자들과 비교 분석하여 COX-2가 림프관신생 및 전이를 유도하는지 여부를 알고자 하였다.

대상 및 방법: 1998년 7월부터 2001년 6월까지 본원에서 위암으로 진단받고 수술을 시행 받은 100명의 환자를 대상으로 COX-2와 VEGF-C에 대한 면역조직화학 검사를 시행하였으며, 이 두 인자들의 상관관계 및 성별, 병기, 림프절 전이, 종양 위치, Lauren 분류법, 혈관침범 등과의 관계를 비교 분석하였다.

결과: COX-2는 86%, VEGF-C는 70%에서 양성 반응을 보였다. VEGF-C와 COX-2 모두 림프절 전이와 유의한 상관관계를 보였고($P=0.033$ and $P=0.012$) VEGF-C와 COX-2의 발현은 밀접한 상관관계를 보였다($P=0.026$). 그러나 다른 인자들과는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

결론: 위암환자에서 COX-2 발현은 VEGF-C 발현과 유의한 상관관계가 있었고, 이 두 인자들은 모두 림프절 전이와 연관이 있었다. 이에 COX-2 발현은 VEGF-C 발현을 매개로 림프관신생에 관여한다고 할 수 있겠다.

중심 단어: 위암, COX-2, VEGF-C, 림프절 전이, 림프관신생

서 론

최근 10년간 위암의 발병률 및 사망률은 전세계적으로 감소되고 있는 추세이지만 전체 사망률의 두 번째 주된 원인을 차지할 만큼 공중보건학적 문제가 되고 있다.(1) 림프절 전이 여부는 위암환자에게 있어서 예후에 많은 영향을 미친다.(2) 하지만 현재까지 림프절 전이를 나타내는 특이 표지자에 한계가 있어 혈행 전이나 복막 전이와 비교하여 불 때 림프관 전이의 정확한 견해는 부족한 실정이다.(3) 지난 5년 동안 lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor

(LYVE-1), 호메오도메인 전사 인자(homeodomain transcription factor) prox-1과 림프관의 표면내를 구성하는 림프관 내피 세포에서 특징적으로 발현되는 vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-3 등과 같은 새로운 특이 표지자가 등장하였고 이는 종양 내 림프관을 발견하는 데에 쓰이고 있다.(4-6) 이와 동시에 펩티드 성장인자인 vascular endothelial growth factor (VEGF)-C가 림프관 내피 세포의 수용체와 결합하여 종양의 림프관 신생에 관여되어 유방, 폐, 두경부 악성 종양, 위암의 모세림프관의 신생을 강화시킨다는 연구 결과들이 나왔다.(7-10)

Cyclooxygenase (COX)는 prostaglandin 생성에 있어서 가장 중요한 효소이며 이 과정에서 COX-1과 COX-2의 두 동위체가 있다.(11) 이 가운데 COX-2는 유도성 효소로서 정상 조직에서는 쉽게 발현이 안 되나 성장인자, 종양 촉진자, 호르몬 및 cytokine 등의 반응에 대해서 유도될 수 있으며 이로 인해 염증 및 악성종양 조직의 prostaglandin 생성에 기여할 수 있다.(12) COX-2의 과발현은 위암을 포함하여 여러 고형 악성 종양에서 발견되었고 발암의 중요 과정 및 여러 악성종양의 예후에 관여되는 것으로 알려져 있다.(13) COX-2 발현은 암의 종양세포 증식, apoptosis로부터 도피 및 종양 혈관 신생에 관여되는 것으로 알려져 있다.(14) 위암에 있어서 COX-2는 혈관 신생을 유도하여 종양의 증식 및 림프절 전이를 유발한다고 되어있다.(15) 하지만 현재까지 위암에 있어서 림프절 전이와 밀접한 관계를 갖는 림프관신생과 COX-2와의 관계에 대한 보고는 드문 실정이다.(3) VEGF-C가 림프관신생에 밀접한 관련성이 있다는 연구 결과들을 감안하면 COX-2가 VEGF-C와 어떠한 연관성이 있으면 이는 곧 COX-2가 림프관신생에 중요한 역할을 할 것으로 기대할 수 있겠다. 본 연구에서는 위암에 있어서 COX-2 단백질의 발현이 VEGF-C 발현과 림프관신생에 상관관계를 갖는지의 여부에 대하여 연구하였다.

대상 및 방법

1) 환자 및 조직

1998년 7월부터 2001년 6월까지 위암으로 진단된 환자 중 한양대학교 의료원 서울병원에서 광범위 위절제술($\geq D2$)을 시행 받은 100명의 환자(63명 남성, 37명 여성, 평균

책임저자: 권성준, 서울특별시 성동구 행당동 17
한양대학교병원 외과, 133-792
Tel: 02-2290-8453, Fax: 02-2281-0224
E-mail: sjkwon@hanyang.ac.kr

접수일: 2006년 11월 14일, 게재승인일: 2006년 12월 12일

연령 56세)를 대상으로 하였다. 각 병기별로 25명씩 임의로 추출하였고 환자 적격 기준은 다음과 같다. 1) 조직학적으로 위선암으로 판정된 자, 2) 수술 전 항암화학치료나 방사선 치료가 없었던 자, 3) 임상적 자료의 정리가 확고한 자. 절제된 모든 원발성 암과 주변 림프절들은 제5판 UICC TNM 분류법을 바탕으로 구분되었다.

COX-2와 VEGF-C에 대한 면역조직화학 검사를 시행하였으며, 이 두 인자들의 상관관계 및 성별, 병기, 림프절 전이, 종양 위치, Lauren 분류법, 혈관침범과의 관계를 비교 분석하였다.

또한 환자에 대한 추적관찰 기간은 52개월(중간 기간, 1~84개월)로 COX-2와 VEGF-C가 생존에 미치는 영향에 대하여 분석하였다.

2) 면역 조직 화학

포르말린에 고정된 절제 종양 표본은 파라핀에 보관되었으며 4- μ m 단면으로 절단된 후 순차적으로 xylene, 등급화된 에탄올 그리고 물에 담겨 표백, 재수화하였다. 내성적 peroxidase는 3% 과산화수소 메탄올의 배양으로 차단되었다. 항원 복원은 EDTA 용액(1 mM, pH 8.0)으로 완료되었다. 비특이적 결합을 줄이기 위해 phosphate-buffered saline (PBS)로 씻어주고 10% 정상 염소 혈청에 10분 동안 노출한 후 슬라이드들은 습화된 용기 내에 1시간 동안 37°C에서 1 : 100으로 희석된 VEGF-C에 대하여 rabbit polyclonal 항체 (Zymed, USA)와 1 : 200으로 희석된 COX-2에 대하여 rabbit polyclonal 항체에 배양되었다. PBS로 한 단계 더 씻어준 다

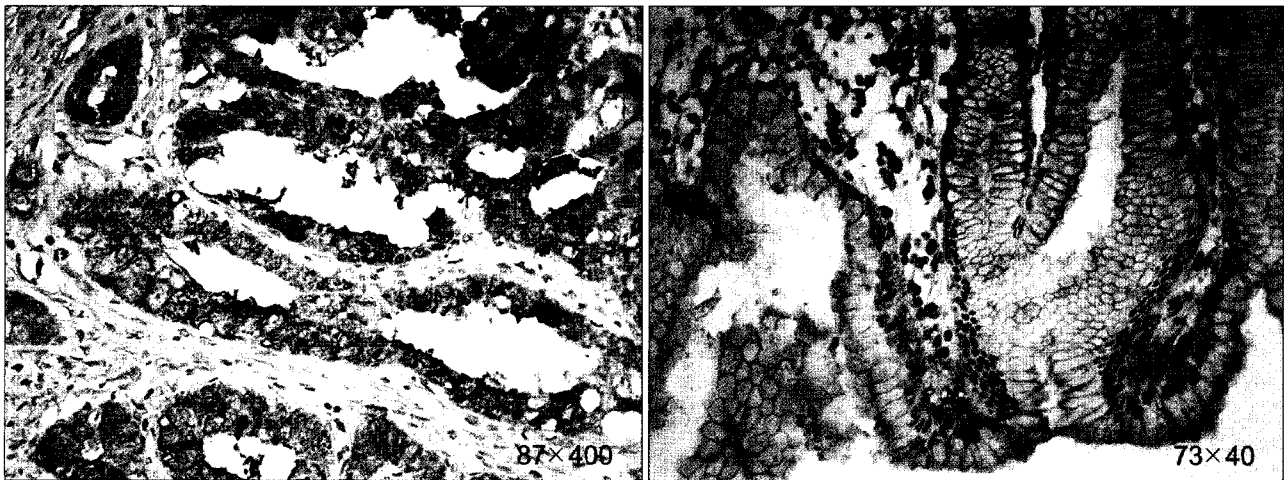


Fig 1. Immunohistochemical staining for COX-2. The right presenting the staining of more than 30% of cytoplasm and in contrast, the left presenting negative staining.

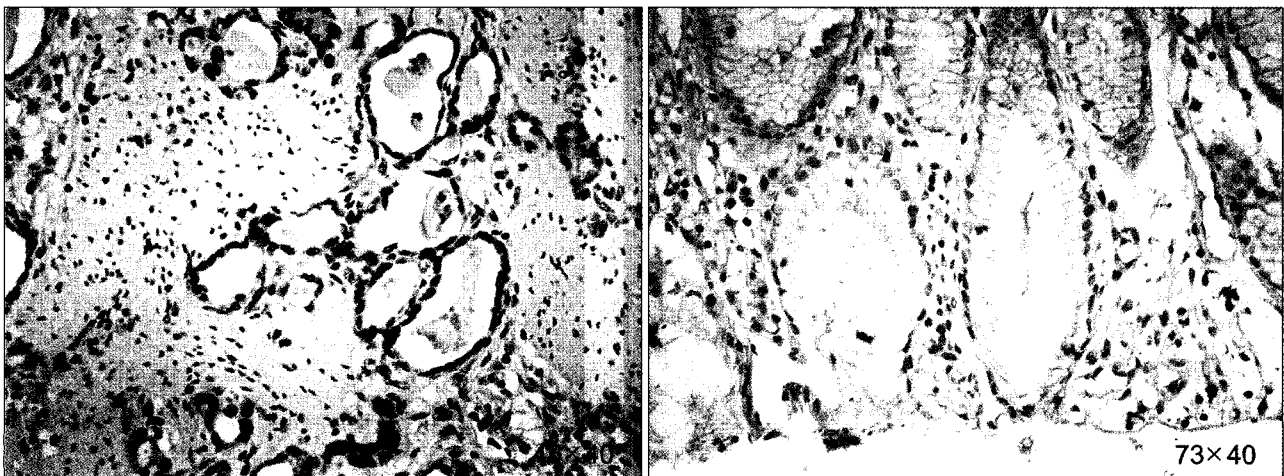


Fig. 2. Immunohistochemical staining for VEGF-C. The right presenting VEGF-C protein expression prominently in cancerous tissue, the left presenting no staining of VEGF-C in normal glandular cells surrounding the tumor lesions.

Table 1. Relationship between COX-2 and VEGF-C and clinicopathological parameters of gastric cancer

		COX-2			VEGF-C		
		Positive	Negative	P	Positive	Negative	P
Gender							
Male	63	55	8	NS	43	20	NS
Female	37	31	6		27	10	
TNM stage							
I	25	21	4	NS	16	9	NS
II	25	20	5		17	8	
III	25	21	4		18	7	
IV	25	24	1		19	6	
Lymph node metastasis							
No	22	15	7	0.012	11	11	0.033
Yes	78	71	7		59	19	
Lauren classification							
Intestinal	31	27	4	NS	23	8	NS
Diffuse	54	48	6		37	17	
Mixed	15	11	4		10	5	
Tumor location							
Upper third	19	17	2	NS	13	6	NS
Middle third	43	33	10		28	15	
Lower third	38	36	2		29	9	
Serosa invasion							
No	32	26	6	NS	23	9	NS
Yes	68	60	8		47	21	
Angioinvasion							
No	79	68	11	NS	54	25	NS
Yes	21	18	3		16	5	

NS = not significant.

음 슬라이드들은 10분 동안 diaminobenzidine과 과산화수소 기질에 배양되었다. 최종적으로 조직들은 hematoxylin과 eosin으로 따로 염색되었다.

3) 면역 조직 화학 검사의 판독

각 조직의 면역 반응은 염색 세포들의 비율과 강도에 따라 2명의 연구원에 의해 독립적으로 판독되었다. VEGF-C와 COX-2의 양성 반응은 세포질 내의 갈색 침전으로 표시되었다. 세포질에 30% 이상이 균일하게 염색된 경우를 양성 반응으로 판독하였다.

4) 통계

Two-tailed X²와 Fisher의 직접 확률계산법이 임상병리학적 특징에 따른 COX-2와 VEGF-C 발현 분포의 분석에 활용되었다. 모든 검사에 있어서 P value가 0.05 미만인 경우를 통계학적 의미가 있는 것으로 판독하였다. 통계학적 분석은 SPSS software version 12.0이 사용되었고 생존 분석은

Table 2. Relationship between COX-2 and VEGF-C

	COX-2			P
	Positive	Negative		
VEGF-C				
Positive	70	64	6	0.026
Negative	30	22	8	

Kaplan-Meier 방법을 적절히 사용하였다.

결 과

중등도의 COX-2 염색이 위악성 종양 세포의 세포질에서 관찰되었다(Fig. 1). 또한 악성 조직에서는 VEGF-C의 발현이 명백하게 발현된 반면 악성 조직 주변의 정상 선세포에

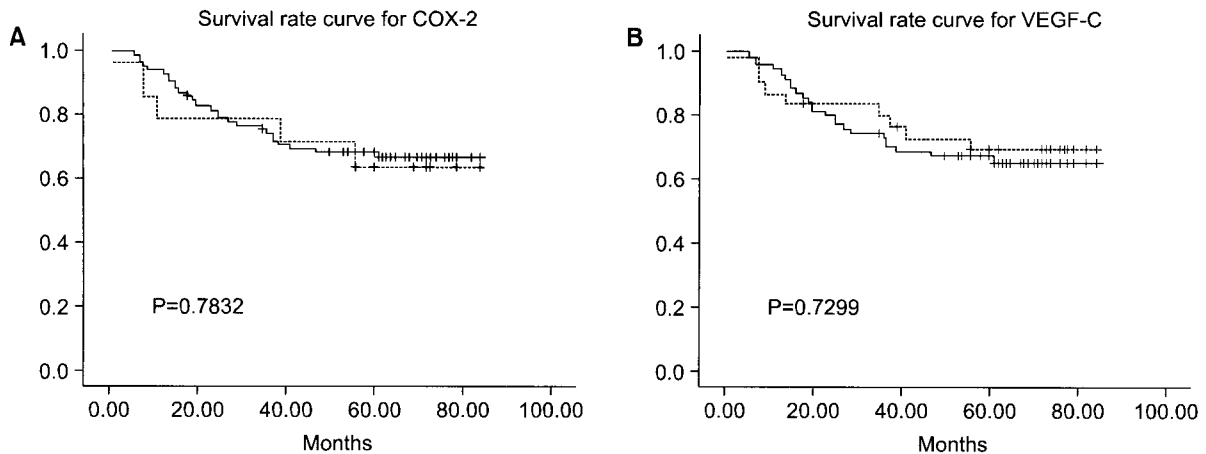


Fig. 3. Survival rate curve for COX-2 and VEGF-C positive patients (blue line) compared with the negative patients (green line). (A) Presenting survival rate curve for COX-2 and (B) presenting survival rate curve for VEGF-C. No statistical differences were found between the positive staining groups compared with the negative ones in both of COX-2 and VEGF-C patients.

서는 VEGF-C 염색이 안 되거나 가염색되어 있음을 관찰하였다(Fig. 2). 100개의 악성 조직 표본 중 86개(86%)가 COX-2 양성 반응을 보였으며 VEGF-C는 70개(70%)에서 양성 반응을 보였다. VEGF-C와 COX-2 모두에서 림프절 전이와 유의한 상관관계를 보였다($P=0.033$ & $P=0.012$)(Table 1). 또한 COX-2와 VEGF-C의 발현은 밀접한 상관관계를 보였다($P=0.026$)(Table 2). 그러나 병리학적 TNM의 진행 정도, 성별, Lauren 분류법, 장막 침습 및 혈관 침습 등 다른 임상 병리학적 요소와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 추적 관찰 기간 동안 100명 중 34명이 사망하였으며 COX-2와 VEGF-C 모두에서 생존율의 의미 있는 차이를 보이지 않았다($P=0.7832$ & $P=0.7299$)(Fig. 3).

고 찰

대부분의 종양에서 혈관 신생과 림프관 신생이 환자의 예후 및 질병 진행에 중요한 역할을 한다는 것은 명백한 이론이다. 종양에서 혈관 및 림프관 신생의 조절은 분명히 복잡한 기전을 가지고 있을 것이며 또한 여러 종류의 인자들에 의해 영향을 받을 것이다. 여러 종류의 악성 종양에 있어 COX-2 및 VEGF-C가 혈관신생 및 림프관신생에 정확하게 어떠한 경로로 영향을 미친다는 것을 알아보는 것은 상당히 흥미로운 일이 될 것이다. COX-2는 여러 가지 경로를 통하여 암 발병에 중요한 역할을 하리라고 생각한다. COX-2는 CD44와 matrix metalloproteinase 등과 같은 특정 분자와 상호 작용을 하여 종양의 증식, 침습 및 혈관신생에 관여한다.(16,17) Soichiro 등(18)은 COX-2의 발현이 악성 종양 내에 혈관증식을 유도하며 종양조직의 apoptosis를 차단시킴으로써 종양 세포가 증식할 수 있는 여건을 만들어 위악성 종양의 초기 과정에 관여한다고 보고한 바 있다. COX-2와

VEGF-C의 발현이 유방암에서 림프절 전이와 상당한 연관성이 있다는 보고는 있으나 COX-2와 VEGF-C가 위암에 있어서 림프관 신생 및 림프절 전이에 관여되는지에 대하여는 현재까지 정확하게 알려진 바가 없다.(19) VEGF-C는 cytokine인 VEGF군의 한 종류로 림프 내피 세포의 수용체와 결합하여 새로운 모세림프관을 증식시킨다.(3) 모세림프관의 증식은 곧 주변 림프절 전이를 유발하며 이는 악성종양의 예후에 상당한 영향을 미친다. 대장암, 췌장암 및 두경부암에 있어서 VEGF-C와 림프절 전이가 상당히 밀접한 관련이 있다는 보고가 있으며 유방암에 있어서 또 다른 림프관신생 표지자인 LYVE-1과 VEGF-C가 의미 있는 상관관계를 가지고 있다는 연구결과가 보고되고 있다.(20,21) 림프관신생의 인자인 VEGF-C의 발현과 원발성 종양이 전이되는 과정에서 통계학적으로 의미 있는 상관관계를 가진 인자들을 찾으려는 연구들이 현재 진행되고 있다. 예를 들어 폐선암에 있어서 VEGF-C mRNA의 높은 수치는 림프절 전이와 관련이 있으며(22) 유방암에 있어서는 림프관 침투 및 생존율의 증가와 상관관계가 있는 보고가 있다.(23) 비소세포 폐암에서는 VEGF-C가 음성인 군이 양성인 군에 비하여 생존율이 의미 있게 증가된 것을 볼 수 있었다.(24) Hashimoto 등(25)에 의하면 자궁경부암의 표본에서 RT-PCR을 이용한 VEGF-C의 수치가 골반 내 림프절 전이에 영향을 미치는 가장 독립적인 변수임을 나타내었다. 이러한 대부분의 연구들은 VEGF-C의 수치와 종양 전이의 임상적 변수가 상당히 의미 있는 연관성이 있음을 보여주며 따라서 VEGF-C와 같은 림프관신생 인자와 종양 전이가 상당한 관련성이 있음을 나타낸다. VEGF-C가 림프절 전이와 상당한 관련성이 있다고 판단된 상황에서 VEGF-C 수용체를 차단하는 여러 동물 실험들이 진행되고 있으며 이는 향후 악성 종양의 전이를 차단시키는 하나의 방법으로 제시되고 있

다. 다양한 세포 기능을 활성화하는 다면 발현성 효소인 COX-2는 VEGF-C를 매개로 악성종양의 림프관신생에 중요한 역할을 할 수 있다는 이론을 추론할 수 있다. Kyzas 등(20)은 두경부의 상피성 편평세포암에서 COX-2 면역조직화학 발현이 VEGF-C 발현과 상관관계가 있다고 보고하였고 이는 림프관 생성 경로 즉 COX-2가 VEGF-C를 상향조절하는 것이 상피성 편평세포암에서 존재함을 의미한다. 이는 곧 림프관신생이 VEGF-C와 연관성이 있다는 가정하에 COX-2가 림프관신생을 유도할 수 있을 것이라는 이론을 세울 수가 있다. COX-2가 림프관신생 등 암 발달에 기여하는 것을 고려할 때 COX를 차단시키는 NSAIDs, 특히 COX-2 특이 차단제는 위장관암에 있어서의 치료 및 항암 예방 효과를 어느 정도 기대할 수 있겠다. 앞서 거론하였듯 암에서 혈관 및 림프관 증식을 유도하는 COX-2를 차단시키면 항종양 효과를 나타낼 것이며 이는 위장관악성 종양에서 NSAIDs를 좀더 광범위하게 사용할 수 있는 근거를 제시할 것이다. 현재까지는 대장암에서 COX-2가 암 발달에 기여한다는 연구가 가장 활발하게 이루어져 왔다.(26) 1990년 초반에는 Aspirin이 모집단에서 대장암을 예방한다는 의학 연구가 보고 되었다.(27) 가족성 선종성 용종증(familial adenomatous polyposis; FAP)에서는 sulindac이 대장 용종의 크기와 수를 크게 줄인다고 밝혔다.(28) 이는 곧 FAP를 가진 실험 쥐 모델에서 유전학적 실험으로 COX-2가 종양 생성에 관여하는 것을 직접적으로 보여주었다.(29) 즉 APC 돌연변이를 가진 쥐와 COX-2가 존재하지 않는 쥐를 교배하여 이중 돌연변이 쥐가 나타났을 때 장내 폴립의 크기와 수가 급격히 감소되었음을 확인하였다. 마찬가지로 위의 악성종양에서도 COX-2가 림프관 및 혈관 증식을 유도한다면 NSAIDs는 위암의 치료 및 예방에 활용될 수 있을 것이다. 본 연구에서 COX-2와 VEGF-C는 의미 있는 상관관계를 갖고 있음을 밝혔다. 또한 두 인자 모두에서 림프절 전이과 의미 있는 상관관계를 갖고 있음을 고려하면 이는 곧 COX-2가 림프관신생에 중요한 역할을 할 수 있다는 것을 제시하는 것이다. 림프관전이와 밀접한 상관이 있는 병리학적 TNM의 진행 정도와 COX-2 또는 VEGF-C가 어떠한 연관성이 있을 것으로 예상되었지만 의미 있는 상관관계는 없었다 ($P=0.250$ and $P=0.383$). 이는 COX-2 또는 VEGF-C의 과발현이 림프관신생을 더욱 촉진시키는 것은 아니고 단순히 림프관신생과의 연관성이 있다고 판단하면 되겠다. 또한 COX-2와 VEGF-C 모두에서 의미 있는 생존 차이가 없는 것은 이 두 인자가 환자의 생존율과 직접적인 연관성이 없음을 나타낸다.

결 론

본 연구에서는 위의 악성 종양에서 COX-2 발현이 VEGF-C 발현과 상관관계가 있음을 밝혀냈고 이 두 인자들은 림프절 전이과 연관성이 있음을 알아냈다. 이는 곧 COX-2 발현

은 VEGF-C 발현을 매개로 림프관신생에 관여한다고 할 수 있겠다.

REFERENCES

1. Crewed KD, Neuqut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;3:354-362.
2. Smith DD, Scharz RR, Scharz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol* 2005;28:7114-7124.
3. Nathanson SD. Insights into the mechanisms of lymph node metastasis. *Cancer* 2003;98:413-423.
4. Akishima Y, Ito K, Zhang L, Ishikawa Y, Orikasa H, Kiguchi H, Akasaka Y, Komiyama K, Ishii T. Immunohistochemical detection of human small lymphatic vessels under normal and pathological conditions using LYVE-1 antibody. *Virchows Arch* 2004;444:153-157.
5. Lehela M, Saaristo A, Veikkola T, Alitalo K. Lymphangiogenic growth factors, receptors and therapies. *Thromb Haemost* 2003;2:167-184.
6. Parr C, Jiang WG. Quantitative analysis of lymphangiogenic markers in human colorectal cancer. *Int J Oncol* 2003;23:533-539.
7. Timoshenko AV, Chakraborty C, Wagner GF, Pala PK. COX-2-mediated stimulation of the lymphangiogenic factor VEGF-C in human breast cancer. *Br J Cancer* 2006;8:1154-1163.
8. Li Q, Dong X, Gu W, Qiu X, Wang E. Clinical significance of co-expression of VEGF-C and VEGFR-3 in non-small cell lung cancer. *Chin Med J* 2003;5:727-730.
9. Neuchrist C, Erovcic BM, Handisurya A, Fischer MB, Steiner GE, Hollemann D, Gedlicka C, Saaristo A, Burian M. Vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 3 expression in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Head Neck* 2003;25:464-474.
10. Shi H, Xu JM, Hu NZ, Xie HJ. Prognostic significance of expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in human gastric carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2003;7:1421-1426.
11. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, Lipsky PE. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998;12: 1063-1073.
12. Kargman S, Charleson S, Cartwright M, Frank J, Reindeau D, Mancini J, Evans J, O'Neill G. Characterization of prostaglandin G/H synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey, and human gastrointestinal tracts. *Gastroenterology* 1996;111:445-454.
13. Mrena J, Wiksten JP, Thiel A, Kokkola A, Pohjola L, Lundin J, Nordling S, Ristimaki A, Haglund C. Cyclooxygenase-2 is an independent prognostic factor in gastric cancer and its expression is regulated by the messenger RNA stability factor

- HuR. *Clin Cancer Res* 2005;20:7362-7368.
14. Kase S, Osaki M, Honjo S, Adachi H, Tsujitani S, Kaibara N, Ito H. Expression of cyclooxygenase-2 is correlated with high intratumoral microvessel density and low apoptotic index in human esophageal squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 2003;442:129-135.
 15. Li HX, Chang XM, Song ZJ, He SX. Correlation between expression of cyclooxygenase-2 and angiogenesis in human gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;4:674-677.
 16. Dohadwala M, Batra RK, Luo J, Lin Y, Krusan K, Pold M, Sharma S, Dubinett SM. Autocrine/paracrine prostaglandin E2 production by non-small cell lung cancer cells regulates matrix metalloproteinase-2 and CD44 in cyclooxygenase-2-dependent invasion. *J Biol Chem* 2002;277:50828-50833.
 17. Shishodia S, Aggarwal BB. Cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor celecoxib abrogates activation of cigarette smoke-induced nuclear factor (NF)-kappaB by suppressing activation of I-kappaB kinase in human non-small cell lung carcinoma: correlation with suppression of cyclin D1, COX-2, and matrix metalloproteinase-9. *Cancer Res* 2004;64:5004-5012.
 18. Soichiro H, Satoru K, Mitsuhiko O, Tonang Dwi A, Nobuaki K, Hisao I. Cyclooxygenase-2 expression in human gastric tubular adenomas and carcinomas; correlation with intratumoral microvessel density and apoptotic index. *Anticancer Res* 2004;24:1439-1444.
 19. 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;8:1154-1163.
 20. Kyzas PA, Stefanou D, Agnantis NJ. COX-2 expression correlates with VEGF-C and lymph node metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2005;18:153-160.
 21. Kurahara H, Takao S, Maemura K, Shinchi H, Natsugoe S, Aikow T. Impact of vascular endothelial growth factor-C and -D expression in human pancreatic cancer: its relationship to lymph node metastasis. *Clin Cancer Res* 2004;24:8413-8420.
 22. Niki T, Iba S, Tokunou M, Yamada T, Matsuno Y, Hirohashi S. Expression of vascular endothelial growth factors A, B, C, and D and their relationships to lymph node status in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2000;6:2431-2439.
 23. Kinoshita J, Kitamura K, Kabashima A, Saeki H, Tanaka S, Sugimachi K. Clinical significance of vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) in breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 2001;66:159-164.
 24. Ohta Y, Shridhar V, Bright RK, Kalemkerian GP, Du W, Carbone M, Watanabe Y, Pass HI. VEGF and VEGF tyoe C play important role in angiogenesis and lymphangiogenesis in human malignant mesothelioma tumors. *Br J Cancer* 1999;81:54-61.
 25. Hashimoto I, Kodama J, Seki N, Hongo A, Yoshinouchi M, Okuda H, Kudo T. Vascular endothelial growth factor-C expression and its relationship to pelvic lymph node status in invasive cervical cancer. *Br J Cancer* 2001;85:93-97.
 26. Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenase in inflammation, cancer, and development. *Oncogene* 1999;18:7908-7916.
 27. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CWJ. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991;325:1593-1596.
 28. Giardiello FM, Offerhaus JA, Tersmette AC, Hyland LM, Krush AJ, Brensinger JD, Booker SV, Hamilton SR. Sulindac induced regression of colorectal adenomas in familial adenomatous polyposis: evaluation of predictive factors. *Gut* 1996;4:578-581.
 29. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima M, Hancock B, Kwong E, Trzaskos JM, Evans JF, Taketo MM. Suppression of intestinal polyposis in APC (Delta) 716 Knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 1996;87:803-809.

= Abstract =

Effects of Cyclooxygenase-2 Expression on Lymphangiogenesis and Lymph Node Metastasis in Gastric Cancer Tissues

Huan Chun, M.D., Sung Joon Kwon, M.D., Seung Sam Paik, M.D.¹ and Young Soo Song¹

Departments of Surgery and ¹Pathology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Purpose: Many previous studies have suggested that cyclooxygenase-2 (COX-2) over expression is closely related to angiogenesis. However, few have reported the relationship between COX-2 and lymphangiogenesis which is still unclear. The aim of this study was to determine the relationship between COX-2 expression and lymphangiogenic factor, VEGF-C, in human gastric cancer and to correlate COX-2 and VEGF-C expression with other clinicopathological features to investigate whether COX-2 contributes to lymphangiogenesis and enhances lymph node metastasis.

Materials and Methods: One hundred patients who underwent curative radical surgery in Hanyang University hospital from July 1998 to June 2001 were selected. The expression of COX-2 and VEGF-C were detected by using immunohistochemistry, and the relationships between these two parameters and several clinicopathological factors (gender, stage, lymph node status, tumor location, Lauren classification and angioinvasion) were determined.

Results: Increased COX-2 expression was found in 86 of 100 tumor samples (86%) and in 70 of 100 tumor samples (70%) with VEGF-C. A high correlation between VEGF-C expression and lymph node metastasis was observed ($P=0.033$) along as well as COX-2 expression ($P=0.012$). Also, there was a significant correlation between COX-2 and VEGF-C expression ($P=0.026$), yet no correlation were found between COX-2 and VEGF-C expression and other clinicopathological parameters.

Conclusion: Our study suggests that COX-2 expression contributes to lymphangiogenesis by mediating VEGF-C and finally promoting lymph node metastasis. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2006;6:284-290**)

Key Words: Gastric cancer, COX-2, VEGF-C, Lymph node metastasis, Lymphangiogenesis