

## 정상 자궁내막, 자궁내막 증식증, 자궁 내막암에서의 cyclooxygenase-2, p53 발현을 비교 연구

고려대학교 의과대학 산부인과학교실  
유상욱 · 김옥경 · 송재윤 · 홍순철 · 이낙우 · 이규완

**목적** : Cyclooxygenase-2 (COX-2) 과발현이 대장암, 자궁 경부암, 유방암, 방광암 등 여러 암에서 보고되고 있고, 최근에는 자궁내막암에서 COX-2 발현 양상에 관한 연구가 이루어지고 있다. 여러 보고에서 COX-2와 p53의 상관관계와 기전에 대한 연구가 이루어지고 있다. 이에 본 연구에서는 자궁내막증식증과 자궁내막암에서의 COX-2 발현을 정상 자궁내막과 비교하고 임상예후인자로서의 가능성을 확인하며 COX-2 발현이 p53과 관련성이 있는지에 관하여 살펴보았다.

**연구 방법** : 2000년 1월부터 2005년 10월까지 고려대학교 안암병원 산부인과학교실에서 자궁 내막 생검 또는 자궁 적출술을 통해 외과적으로 절제된 정상 증식기 자궁 내막 19예, 복합성 자궁 내막 증식증(complex endometrial hyperplasia) 20예, 자궁 내막암으로 확진된 19예 등 58예를 대상으로 하였다. 자궁내막 조직에 COX-2, p53으로 면역 조직 화학 염색을 시행하여 그 결과를 COX-2는 염색 강도에 따라 음성, 1+, 2+3+로 판독하였고, p53은 음성과 양성 두 군으로 판독하였다. 세 군에서의 COX-2, p53염색 결과를 비교하였고, COX-2와 p53의 관계를 알아보았다.

**결과** : 세 군에서의 COX-2 양성률을 비교한 결과 정상 자궁 내막, 복합성 자궁내막 증식증, 자궁내막암 세군 간에 유의한 차이는 보이지 않았다. COX-2 강양성(2+이상)으로 판독한 결과 정상 자궁내막 4/19예(21.1%), 복합성 자궁내막 증식증 6/20예(30%), 자궁 내막암 5/19예(26.3%)로 정상 자궁내막에 비해 복합성 자궁내막증식증과 자궁내막암에서 COX-2 강양성률이 높았으나 통계학적으로 유의하지는 않았다( $p=0.930$ ). COX-2면역조직 화학 염색 결과와 p53 면역 조직 화학 염색 결과와의 관련성을 비교한 결과 p53에서 양성을 보인 10/10예(100%)에서 COX-2 양성을 보였으며( $p=0.021$ ), p53 양성과 COX-2 강양성(2+ 이상) 사이의 상관관계도 유의한 결과를 나타냈다( $p=0.013$ ).

**결론** : 결론적으로, 복합성 자궁내막증식증, 자궁내막암에서 정상 자궁 내막에서의 COX-2 발현율은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았고 자궁내막암의 임상적 예후 인자와도 관련성을 입증하지는 못하였으나 COX-2 발현은 p53 발현과 유의한 상관관계를 보였다. 이는 아마도 p53이 COX-2 발현을 증가시킨 결과로 판단된다.

**중심단어** : COX-2, p53, 자궁내막암, 자궁내막증식증

## 서 론

자궁 내막암은 선진국의 여성 생식기암 중 가장 흔한 질환이고, 여성의 암 사망률의 원인 중 7번째에 속한다.<sup>1</sup> 우리나라에서는 여성의 생식기암 중에서 세번째로 많은 빈도를 나타내고 2004년 한국 부인암 등록 사업 조사 보고서에서 714명의 신환이 발생하였다고 보고하였으며 앞으로 발생빈도가 점점 증가하리라고 생각한다.<sup>2</sup>

Cyclooxygenase (COX)는 아라키돈산(arachidonic acid)으로부터 프로스타글란딘 합성 과정을 조절하는 주요 효소이다. COX에는 2가지 아형, 즉 COX-1, COX-2가 있다. COX-1은 정상 조직의 세포막에 통상적으로 존재하는 반면, COX-2는 세포질 내에 위치하며 염증이나 종양 과정, 성장 인자, 바이러스 전환(transformation) 중에 유도될 수 있다.<sup>3</sup> 여러 연구들에서 COX-2 과발현이 인간의 암에서 세포 소멸(apoptosis)의 억제, 전이, 혈관 생성 증가와 관련이 있다고 보고되고 있고,<sup>4</sup> 심지어는 숙주의 면역반응을 저하시킬 수 있다는 보고들도 있다.<sup>5</sup> COX-2와 종양과의 관계에 관한 연구는 대장암, 전립선암의 유병률이 비스테로이드성 소염 진통제(nonsteroidal anti-

논문접수일 : 2006년 5월 14일 채택일 : 2006년 6월 14일  
교신저자 : 이규완, 136-705 서울시 성북구 안암동 5가 126-1  
고려대학교 의과대학 안암병원 산부인과  
전화 : (02) 920-5114 · 전송 : (02) 921-5357  
E-mail : pumplee@kumc.or.kr

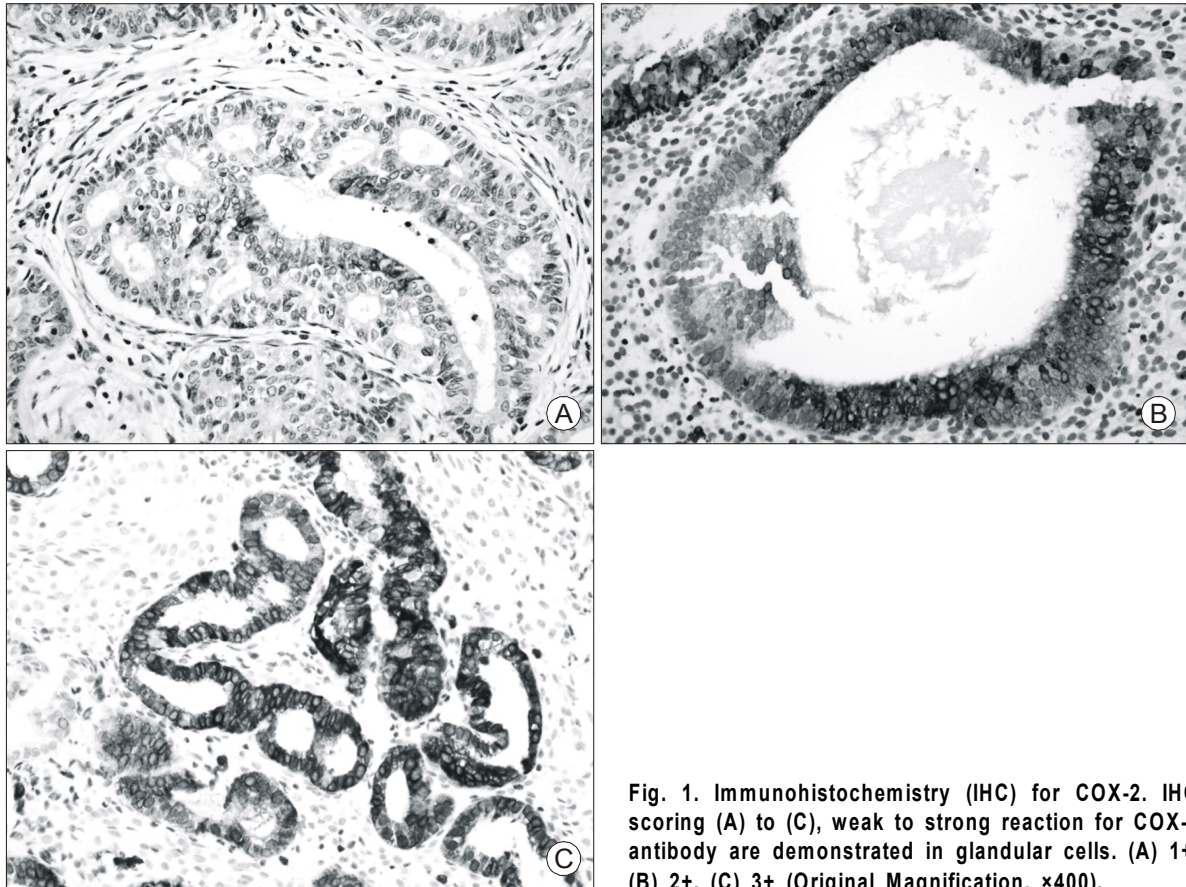


Fig. 1. Immunohistochemistry (IHC) for COX-2. IHC scoring (A) to (C), weak to strong reaction for COX-2 antibody are demonstrated in glandular cells. (A) 1+, (B) 2+, (C) 3+ (Original Magnification,  $\times 400$ ).

inflammatory drugs; NSAIDs) 사용군에서 낮다는 역학 조사에서 출발하여 연구가 시작되었으며,<sup>6,7</sup> 실제로 COX-2 과발현이 대장암,<sup>8</sup> 자궁 경부암,<sup>9</sup> 유방암,<sup>10</sup> 방광암<sup>11</sup> 여러 암에서 보고되고 있고, 이러한 근거로 비스테로이드성 소염 진통제가 항암 예방 화학요법의 하나로 거론되고 있다. 최근에는 자궁 내막암과 자궁 내막 증식증에서 COX-2 발현 양상에 대한 연구가 이루어지고 있다.<sup>12,13</sup>

p53 암 억제 유전자는, 인간의 암 중 50% 이상에서 p53 변이 유전자가 관찰됨으로써 그 중요성이 알려지게 되었다.<sup>14</sup> p53이 세포 증식을 억제하는 기전으로는 세포 소멸(apoptosis), 세포 주기 정지(cell cycle arrest), 노화(scenescence) 등에 의한다. 특히 자궁내막암의 10-20%에서 p53유전자 변형이 발견되고 있으며 그 중에서도 장액성 유두상 자궁내막암과 투명 세포 자궁내막암에서의 발현율이 높은 것으로 알려져 있다.<sup>15</sup> 보고에 의하면 종양억제 유전자인 p53과 DNA 손상에 의하여 COX-2효소가 유도되며, 반대로 이렇게 생성된 COX-2가 p53 의존성 전사(transcription)를 방해함으로써 p53의 기능을 억

제하는 것으로 알려지고 있다.<sup>16</sup> 그리고 최근 COX-2와 p53의 상관관계와 기전에 대해 연구가 관심을 모으고 있다.<sup>17</sup> 이에 본 연구에서는 정상 자궁 내막, 자궁내막증식증, 자궁내막암에서의 COX-2 발현율을 비교하고 자궁 내막암에서의 COX-2 발현과 예후인자와의 상관관계를 확인하며 또한 COX-2와 p53 발현 사이의 상관관계에 관하여 알아보려고 하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2000년 1월부터 2005년 10월까지 고려대학교 안암병원 산부인과학교실에서 자궁 내막 생검 또는 자궁 적출술을 통해 외과적으로 절제된 자궁 내막 조직중에서 파라핀 조직의 보관 상태가 양호한 검체를 대상으로 하였다. 이 중 최근 비스테로이드성 소염 진통제의 복용력이 있거나, 호르몬 요법 치료를 받은 경우는 대상에서 제외하였다. 정상 자궁 내막 조직으로 자궁 내막 생검 결과

정상 증식기 자궁 내막 소견을 보인 19예, 자궁 내막 생검이나 외과적 적출에서 복합성 자궁 내막 증식증(complex endometrial hyperplasia) 소견을 보인 20예, 외과적 적출에서 자궁 내막암으로 확진된 19예 등 58예를 대상으로 하였다.

## 2. 면역 조직 화학적 연구

10% 중성 포르말린 고정과 파라핀 포매를 거친 조직을 4 $\mu$ m 두께로 연속절편을 만들어 100% 크실렌으로 3-5분간 탈파라핀하였다. 그리고 증류수로 함수시킨 후 COX-2 (BD transfection Lab., USA), p53 (DAKO, USA)에 대하여 면역조직화학 염색을 시행하였다. 우선 항원성을 회복시키기 위해 10 mM의 citrate buffer에 조직절편을 담근 후 약 10분 정도 2회 반복하여 마이크로파로 처리하였다. 4°C의 인산화 완충염수(PBS)에 5분간 처리한 후, 내인성 과산화효소의 활성을 억제하기 위해 3%의 과산화수소를 도포하고 세척하였다. 일차 항체인 COX-2 (1 : 100), p53 (1 : 50)을 상온에서 2시간 반응시킨 후 PBS액으로 세척하였다. 이차 항체인 바이오틴이 붙은 연결항체(LSAB kit, DAKO, USA)와 20분간 반응시킨 후 PBS로 세척하였다. 스트렙타아비딘(Zymed, USA)과 과산화효소가 결합된 용액에 30분간 반응시키고, 3,3-diaminobenzidine tetrachloride (DAB, sigma)로 발색시켰다. Meyer 헤마톡실린으로 대조염색을 시행하고, 흐르는 물에 세척하여 실온에 건조시킨 후 봉입하고 광학 현미경으로 관찰하였다.

COX-2 면역조직학적 검사의 해석은 염색된 부위의 비율에 따라 다음과 같이 점수를 부여했다: 0, 염색 안 됨; 1, 10%미만; 2, 10-50%; 3, >50% (Fig. 1). p53은 중앙 세포의 핵이 10% 이상 염색될 때 이를 양성으로 해석하였다.

## 3. 통계 분석

통계 분석은 SPSS for Windows version 11 (SPSS Inc, Chicago, IL)로 시행하였다. 대상자들 간의 나이, 분만력 등의 연속 변수 비교를 위해 ANOVA를 사용하였고, 정상 증식기 자궁내막, 복합성 자궁 내막 증식증, 자궁내막암에서의 COX-2비교, COX-2와 p53 사이의 관계 및 COX-2와 자궁내막암 예후인자와의 관련성을 알아보기 위하여 Fisher's exact test를 이용하였다.  $p < 0.05$ 인 경우

를 통계학적으로 유의한 것으로 하였다.

## 결 과

58명 대상자의 연령은 평균  $43.71 \pm 11.0$ 세였고, 정상 자궁 내막군이  $40.53 \pm 8.15$ 세, 복합성 자궁 내막 증식증군이  $37.95 \pm 8.9$ 세, 자궁 내막암군이  $52.95 \pm 9.9$ 세였고, 평균 분만력은  $1.98 \pm 1.56$ 회로 정상 자궁 내막군이  $1.74 \pm 1.09$ 회, 복합성 자궁 내막 증식증군이  $1.30 \pm 1.08$ 회, 자궁 내막암군이  $2.95 \pm 1.93$ 회로 세 군 사이의 통계학적 차이는 없었다. 자궁 내막암 환자 19명의 조직학적 분류, 병기, 분화도, 그리고 COX-2와 p53 결과를 Table 1에 나타내었다. 복합성 자궁 내막 증식증 환자 20명의 비정형 세포 유무, COX-2와 p53 결과는 Table 2와 같다. 비정형 세포가 5예에서 관찰되었으나 15예에서는 관찰되지 않았다. COX-2 발현유무와 자궁내막증식증의 비정형세포 유무와의 상관관계에서는 의미있는 결과를 보이지 않았다( $p=0.781$ ). 세 군에서의 COX-2 양성률을 비교한 결과 정상 자궁 내막에서 COX-2 음성이 6예(31.6%), 1+가 9

**Table 1. Patients with endometrial carcinoma: stage, grade, and COX-2, p53**

Patient	Hystology	Stage	Grade	COX-2	p53
1	Endometrioid	Ia	1	1	1
2	Endometrioid	Ia	1	1	0
3	Endometrioid	Ia	1	1	0
4	Endometrioid	Ib	3	1	1
5	Endometrioid	Ib	2	1	0
6	Endometrioid	Ib	2	0	0
7	Endometrioid	IIb	1	0	0
8	Endometrioid	Ia	1	0	0
9	Endometrioid	Ib	1	0	0
10	Endometrioid	Ia	1	2	0
11	Endometrioid	Ia	1	2	0
12	Endometrioid	Ib	2	1	0
13	Endometrioid	Ib	1	2	0
14	Endometrioid	IIIc	3	1	1
15	Endometrioid	Ic	1	2	0
16	Endometrioid	Ia	1	1	0
17	Endometrioid	Ia	2	2	0
18	Endometrioid	Ib	1	1	0
19	Endometrioid	Ib	2	0	0

COX-2: cyclooxygenase-2

**Table 2. Patients with complex endometrial hyperplasia: type of hyperplasia, COX-2, p53**

Patients	Type of hyperplasia	COX-2	p53
1	Complex with atypia	1	1
2	Complex without atypia	1	0
3	Complex without atypia	2	1
4	Complex without atypia	1	0
5	Complex without atypia	1	0
6	Complex without atypia	1	0
7	Complex without atypia	1	0
8	Complex with atypia	2	1
9	Complex with atypia	1	0
10	Complex without atypia	2	1
11	Complex without atypia	1	0
12	Complex with atypia	1	0
13	Complex without atypia	1	0
14	Complex with atypia	1	0
15	Complex without atypia	1	0
16	Complex without atypia	3	0
17	Complex without atypia	2	0
18	Complex without atypia	1	0
19	Complex without atypia	1	0
20	Complex without atypia	2	0

COX-2: cyclooxygenase-2

**Table 3. COX-2, p53 expression by study group**

Expression	Normal endometrium (%)	Endometrial hyperplasia (%)	Endometrial cancer (%)	p value*
COX-2				
0	6 (31.6)	0	5 (26.3)	
1+	9 (47.4)	14 (70)	9 (47.4)	
2+	4 (21.1)	5 (25)	5 (26.3)	
3+	0	1 (5)	0	
COX-2* (%)	4 (21.1)	6 (30.0)	5 (26.3)	0.930
p53 (%)	2 (10.5)	4 (20.0)	4 (21.1)	0.749

COX-2: cyclooxygenase-2

\*p value calculated by Fisher's exact test

† COX-2 positive only  $\geq 2+$  by Immunohistochemical stain

예(47.4%), 2+가 4예(21.2%), 3+가 0예(0%)를 나타내었고, 복합성 자궁 내막 증식증에서는 COX-2 음성이 0예, 1+가 14예(70%), 2+가 5예(25%), 3+가 1예(5%)를 보였으며, 자궁내막암에서는 COX-2 음성이 5예(26.3%), 1+가 9예(47.4%), 2+가 5예(26.3%)를 나타내었으며 p값은 0.076으로 세 군 사이에 유의한 차이는 보이지 않았

**Table 4. Comparison between COX-2 and p53 expression**

p53	COX-2				
	0	1+	2+	3+	Total
Negative	11 (22.9%)	28 (58.3%)	8 (16.7%)	1 (2.1%)	48
Positive	0 (0%)	4 (40.0%)	6 (60.0%)	0 (0%)	10

p-value (=0.021) calculated by Fisher's exact test  
COX-2: cyclooxygenase-2

**Table 5. Comparison between COX-2 strong positivity and p53 expression**

p53	COX-2		Total
	$\leq 1+$	$\geq 2+$	
Negative (%)	39 (81.3)	9 (18.8)	48
Positive (%)	4 (40.0)	6 (60.0)	10

p-value (=0.013) calculated by Fisher's exact test  
COX-2: cyclooxygenase-2

다(Table 3). COX-2 2+이상, 즉 강양성으로 판독한 결과, 정상자궁내막에서는 4/19예(21.1%), 복합성 자궁내막증식증에서는 6/20예(30%), 자궁내막암에서는 5/19예(26.3%)로 정상 자궁 내막에 비해 복합성 자궁내막증식증과 자궁내막암에서 COX-2 발현율이 높은 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다( $p=0.930$ )(Table 3). p53 양성률도 정상 자궁 내막 조직에서 2/19예(10.5%), 복합성 자궁내막증식증에서 4/20예(20.0%), 자궁내막암에서 4/19예(21.1%)로 정상 자궁내막에 비해 복합성 자궁내막증식증과 자궁내막암에서 p53 양성이 높은 경향을 나타내었으나 통계학적 유의성은 없었다( $p=0.749$ )(Table 3). COX-2의 면역조직화학적 염색 결과와 p53의 면역 조직화학적 염색 결과와의 관련성을 비교한 결과, p53에서 양성을 보인 10예 모두에서 COX-2에 양성을 보였다( $p=0.021$ )(Table 4). p53과 COX-2 강양성(2+ 이상) 사이의 관련성을 비교한 결과, p53이 음성일 경우 COX-2 2+ 이상이 9예(18.8%)였던 반면, p53이 양성일 경우 COX-2 2+이상이 6예(60.0%)로 양의 상관 관계를 보였다( $p=0.013$ )(Table 5). COX-2 발현유무와 자궁내막암 예후인자들- 병기, 분화도, 근침범정도, 종양의 크기, 자

**Table 6. Relationships between COX-2 and clinicopathological factors in endometrial cancer**

	Positive	Negative	p-value
Stage			
I	4	12	0.622*
II	1	1	
III	0	1	
IV	0	0	
Grade			
I	3	9	0.547*
II	2	3	
III	0	2	
Myometrial invasion			
0	2	6	0.622*
< 1/2	3	6	
≥ 1/2	0	2	
Tumor size			
≤ 2 cm	4	12	0.624*
> 2 cm	1	2	
Adnexal involvement			
No	5	13	0.737*
Yes	0	1	
Isthmus-cervix extension			
No	4	12	0.624*
Yes	1	2	
LVSI			
No	5	13	0.737*
Yes	0	1	

COX-2; cyclooxygenase-2

LVSI; lymph-vascular space invasion

\*p-value calculated by ANOVA test, † p-value calculated by Fisher's exact test

궁경부 침범 등- 사이의 상관관계 역시, 의미있는 결과를 보이지 않았다(Table 6).

## 고 찰

COX-2가 여러 종류의 암형성 과정에서 신생 혈관생성의 자극, 세포 소멸 억제, 침투성 등에 관여하는 여러 기전에 대한 보고들이 이루어져 왔다.<sup>4,5,16</sup> Choi 등은 종양의 발생에 있어서 COX-2가 중요한 역할을 한다는 증거를 크게 3가지로 주장하였다.<sup>17</sup> 첫째, 인간의 암들에서 정상 조직에 비해 COX-2 수준이 증가상태에 있다. 둘째로, 동물 실험에서 COX-2 선택적 억제제인 Celecoxib에 의하여 인공적으로 유발되었던 유방암, 대장암, 피부암,

방광암의 유병률을 줄였다. 셋째로, 인간에서 Celecoxib 복용이 가족성 선종성 폴립증 환자에 있어서 용종 발생률을 줄였다는 점이다. 하지만 아직까지 자궁내막 증식증, 자궁내막암 등에서 COX-2의 발현 양상에 관하여 체계적인 연구가 이루어지지 못했다. 또 Fujiwaki 등은 COX-2 발현이 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor; VEGF), 티미딘 인산화효소(thymidine phosphorylase; TP)를 통해 신생 혈관 형성을 촉진시키고, 이를 통해 종양 성장을 촉진시키는 것으로 보았다.<sup>18</sup>

본 연구에서 정상 자궁내막 대조군 선정에서 고려하였던 것은 COX-2가 암 이외의 상황에서도 증가할 수 있다는 것과 약물 복용에 의해 영향을 받을 수 있다는 것이었다. 비스테로이드성 소염진통제 복용력이 있는 경우 제외하였고, 증식기 자궁 내막을 대조군으로 선정하였다. 분비기 자궁내막을 제외한 이유는, 여러 연구에서 분비기 동안 COX-2가 증가하였다는 보고를 하였고 그 원인으로 분비기 동안 증가하는 프로게스테론이 자궁 내막 분비선에서 COX-2를 높게 지속시킬 수 있다는 것과 COX-2 발현이 분화된 세포의 증식기 역할과 연관된다는 것이다.<sup>19</sup>

다른 상피암에서 정상 상피, 전암성 병변, 상피암으로 이행할수록 COX-2 발현도 점진적인 증가를 나타내는 것으로 보고되어서 COX-2 발현의 상향 조정이 암의 발생과 진행에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다.<sup>20</sup> 자궁내막암에서는 COX-2가 과발현되는 것으로 알려져 있지만 자궁내막증식증에서의 COX-2 발현에 관해서는 알려진 바가 많지 않다. 본 연구에서는 자궁내막증식증에서도 COX-2 과발현을 확인할 수 있었지만 세 군 간의 통계학적 차이는 없었다. 하지만 자궁내막증식증에서 COX-2 발현을 통해, COX-2가 암 발생의 초기 과정에 관여할 것이라는 것을 추측할 수 있었다. 본 연구에서는 연구대상의 규모가 작은 한계점을 가지고 있어 세 군 간의 유의한 차이를 나타내지는 못하였지만 좀더 많은 대상으로 연구를 시행한다면 정확한 결과를 얻을 수 있으리라 생각된다.

COX-2 발현과 자궁내막암과의 예후에 관한 연구에서는 서로 다른 연구 결과가 보고되고 있다. Ferrandina 등은 자궁내막암 환자에서의 COX-2 발현을 조사한 결과 39.1%에서 COX-2 발현을 보인 것으로 나타났고 또한 FIGO 병기가 높을수록, 자궁근층을 1/2이상 침범한 경

우, 분화도가 높을수록 의미있게 COX-2 발현이 증가한 것으로 보고하였으며, COX-2 발현군의 생존율이 낮음을 보고하여<sup>21</sup> 본 연구와는 다른 결과를 나타내었으나 Ferrandina 등은 COX-2 발현의 양성 기준을 본 연구에서 면역조직화학적 검사의 기준 중에서 10% 이상의 강양성만을 비교한 것과는 달리 5%를 기준으로 양성과 음성만을 판독하여 본 연구보다 양성률이 높게 나왔다는 점과 표본 수의 차이에서 다른 결과를 나타내었을 수 있다. 반면 Fujiwaki 등은 COX-2 발현과 임상조직학적 예후인 자와의 사이에 의미있는 관계를 확인할 수 없었다고 보고하였다.<sup>18</sup> 본 연구에서, 자궁내막암 19예에 대하여 암의 병기, 분화도, 자궁 근층 침범도, 종양의 크기, 림프절 전이, 자궁경부침범유무, 자궁부속기 침범유무 등에 따른 COX-2의 발현율을 비교하였으나 통계학적 유의성은 없는 것으로 나타났다. 하지만 자궁내막암의 수가 적은 한계가 있어, 이의 확인을 위해서는 좀 더 광범위한 연구가 필요하리라 생각된다.

COX-2와 p53 사이의 연관 관계에 관한 기초적인 연구들을 살펴보면, COX-2는 p53의 표적유전자이며, p53에 의해 Ras/Raf/MAPK 경로가 활성화되어, 이 경로에 의해 유도된 COX-2가 p53에 의한 세포소멸을 억제하는 것으로 보고했다.<sup>17,22</sup> 또한 Corcoran 등은 p53에 의해 유도된 COX-2가 p53을 억제시키는 기전으로 p53 의존성 전사를 억제시키는 것이라고 보고하였다.<sup>16</sup> 임상적으로 위암, 유방암 등 여러 암에서 COX-2와 p53 사이의 관계에 관하여 연구하였는데, 일부 보고자들은 유방암, 위암에서 COX-2 발현이 p53과 유의하게 상관관계가 있음을 보고한 반면,<sup>10,23</sup> 일부 보고자는 유방암에서 유의한 상관관계가 없다고 보고하였다.<sup>24</sup> 자궁내막암에서의 COX-2와 p53의 상관관계에 대한 일부 보고에서는 유의한 상관관계가 없었다고 보고하였으나,<sup>13,25</sup> 본 연구에서는 유의한 양의 상관관계(positive correlation)를 보였고 이는 아마도 p53이 COX-2 발현을 증가시킨 결과로 판단된다.

결론적으로, 복합성 자궁내막증식증, 자궁내막암에서 정상 자궁 내막에서의 COX-2 발현율은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았고 자궁내막암의 임상적 예후 인자라도 관련성을 입증하지는 못하였으나 COX-2 발현은 p53 발현과 유의한 상관관계를 보였다.

## 참고문헌

1. Parker SL, Tone T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; 46: 5-27.
2. Gynecologic Oncology Committee. Annual report of gynecologic cancer registry program in Korean for 2002. *Korean J Obstet Gynecol* 2004; 47: 1029-70.
3. Smith WL, Langenbach R. Why there are two cyclooxygenase isozymes. *J Clin Invest* 2001; 107: 1491-5.
4. Liu XH, Kirschenbaum A, Yao S, Lee R, Holland JF, Levine AC. Inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses angiogenesis and the growth of prostate cancer in vivo. *J Urol* 2000; 164: 820-5.
5. Harizi H, Juzan M, Pitard V, Moreau JF, Gualde N. Cyclooxygenase-2 induced prostaglandin E2 enhances the production of endogenous IL-10, which down-regulates dendritic cell functions. *J Immunol* 2002; 168: 2255-63.
6. Norrish AE, Jackson RT, McRae CU. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer progression. *Int J Cancer* 1998; 77: 511-5.
7. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: Mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 252-66.
8. Dubois RN. Review article: Cyclooxygenase-a target for colon cancer prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(suppl): 64-7.
9. Sohn WS, Kim SJ, Liu LH, Kim B, Park JY, Kang JB, et al. Cyclooxygenase-2 expression in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Korean J Obstet Gynecol* 2000; 43: 611-5.
10. Cho MH, Yoon JH, Jaegal YI, Choi YD, Lee JS, Lee JH, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in breast carcinogenesis and its relation to HER-2/neu and p53 protein expression in invasive ductal carcinoma. *Breast* 2006; 15: 390-8.
11. Komhoff M, Guan Y, Shappell HW, Davis L, Jack G, Shyr Y, et al. Enhanced expression of cyclooxygenase-2 in high grade human transitional cell bladder carcinomas. *Am J Pathol* 2000; 157: 29-35.
12. Orejuela FJ, Ramondetta LM, Smith J, Brown J, Lemos LB, Li Y, et al. Estrogen and progesterone receptors and cyclooxygenase-2 expression in endometrial cancer, endometrial hyperplasia, and normal endometrium. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 483-8.
13. Jeon YT, Kang S, Kang DH, Yoo KY, Park IA, Bang YJ, et al. Cyclooxygenase-2 and p53 expressions in endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1538-42.
14. Levin AJ. P53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997; 88: 323-31.
15. Salvesen HB, Akslen LA. Molecular pathogenesis and prognostic factors in endometrial carcinoma. *APMIS* 2002; 110: 673-89.
16. Corcoran CA, He Q, Huang Y, Sheikh MS. Cyclooxygenase-2 interacts with p53 and interferes with p53-dependent transcription and apoptosis. *Oncogene* 2005; 24: 1634-40.

17. Choi EM, Heo JI, Oh JY, Kim YM, Ha KS, Kim JI, et al. COX-2 regulates p 53 activity and inhibits DNA damage-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328: 1107-12.
18. Fujiwaki R, Iida K, Kanasaki H, Ozaki T, Hata K, Miyazaki K. Cyclooxygenase-2 expression in endometrial cancer: Correlation with microvessel count and expression of vascular endothelial growth factor and thymidine phosphorylase. *Hum Pathol* 2002; 33: 213-9.
19. Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 2001; 16: 561-6.
20. Saukkonen K, Nieminen O, van Rees B, Vilkki S, Harkonen M, Juhola M, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in dysplasia of the stomach and in intestinal-type gastric adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1923-31.
21. Ferrandina G, Legge F, Ranalletti FO, Zannoni GF, Maggiano N, Evangelisti A, et al. Cyclooxygenase-2 expression in endometrial carcinoma: Correlation with clinicopathologic parameters and clinical outcome. *Cancer* 2002; 95: 801-7.
22. Han JA, Kim JI, Ongusaha PP, Hwang DH, Ballou LR, Mahale A, et al. p53-mediated induction of Cox-2 counteracts p53-or genotoxic stress-induced apoptosis. *Embo J* 2002; 21: 5635-44.
23. Leung WK, To KF, Ng YP, Lee TL, Lau JY, Chan FK, et al. Association between cyclo-oxygenase-2 overexpression and missense p53 mutations in gastric cancer. *Br J Cancer* 2001; 84: 335-9.
24. Costa C, Soares R, Reis-Filho JS, Leitao 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.
25. Ferrandina G, Ranalletti FO, Gallotta V, Martinelli E, Zannoni GF, Gessi M, et al. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2), receptors for estrogen (ER), and progesterone (PR), p53, ki67, and neu protein in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 383-9.

## Comparison of cyclooxygenase-2 and p53 expression in normal endometrium, endometrial hyperplasia and endometrial cancer

Sang Wook Yoo, Ok Kyong Kim, Jae Yun Song, Soon Cheol Hong, Nak Woo Lee, Kyu Wan Lee  
*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea*

**Objective :** The purpose of this study is to compare the expression rate of cyclooxygenase-2 (COX-2), p53 in endometrial hyperplasia, endometrial cancer and normal endometrium and to correlate COX-2 with the clinicopathological factors and p53 in endometrial cancer.

**Methods :** Immunohistochemical stain of COX-2, p53 was performed on samples from a series of 19 cases of normal proliferative endometrium, 20 cases of complex endometrial hyperplasia and 19 cases of endometrial cancer. And then we analyzed the expression of COX-2 correlated the findings with clinicopathological factors and p53. Expression of COX-2 was scored according to the proportion of positive-staining cells: negative, no staining; 1+, <10%; 2+, 10-50%; 3+, >50. For p53 overexpression, when there were at least 10% of tumor cells stained, it was considered as positive.

**Results :** Overexpression of COX-2 ( $\geq 2+$ ) was seen in 5 (26.3%) of the endometrial cancers, 6 (30%) of the complex endometrial hyperplasia, and 4 (21.1%) of the normal endometria. The expression rates of COX-2 in endometrial cancer, hyperplasia and normal endometrium were not different statistically significant ( $p=0.93$ ). COX-2 was not correlated with clinicopathological factors but correlated with p53 significantly ( $p=0.021$ ).

**Conclusion :** In this study, the immunohistochemical analysis showed no difference statistically in COX-2 expression between endometrial cancer and hyperplasia compared to normal endometria. COX-2 was significantly correlated with p53. This finding may represent that tumor suppressor p53 upregulates COX-2 expression.

**Key Words :** COX-2, p53, Endometrial cancer, Endometrial hyperplasia