

전이성 대장암 환자에서 동시성 및 이시성 간전이 종양의 Cyclooxygenase (COX)-1과 Cyclooxygenase (COX)-2 및 E-cadherin 발현의 의의

경희대학교 의학전문대학원 외과학교실, ¹병리학교실

주선형 · 김범수 · 최성일 · 송정윤 · 이길연 · 김윤화¹ · 김교영¹ · 이석환 · 이상목 · 홍성화

Cyclooxygenase (COX)-1, Cyclooxygenase (COX)-2 and E-cadherin Expression in Colorectal Cancer Patients with Hepatic Metastasis

Sun Hyung Joo, M.D., Bum Soo Kim, M.D., Sung Il Choi, M.D., Jeong Yoon Song, M.D.,
Kil Yeon Lee, M.D., Yun Wha Kim, M.D.¹, Gyo Young Kim, M.D.¹, Suk Hwan Lee, M.D.,
Sang Mok Lee, M.D., Sung Wha Hong, M.D.

Departments of Surgery and ¹Pathology, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Purpose: Recent studies have shown that cyclooxygenase (COX)-2 may be involved in colorectal carcinogenesis. In this study, we evaluate the differences of COX-2 expression in patients with synchronous and metachronous hepatic metastasis of colorectal cancer. In addition, the expression of COX-1 and E-cadherin were also evaluated.

Methods: Paraffin embedded blocks were obtained from 41 patients who underwent surgery for colorectal cancer with hepatic metastasis. Samples from primary colorectal cancer, synchronous and metachronous hepatic lesions were stained by immunohistochemistry for monoclonal antibody against COX-1, COX-2, and E-cadherin.

Results: In colonic COX-1 expression, there was no significant difference in the degree of COX-1 expression between primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastasis and that of metachronous hepatic metastasis (P=0.507). In colonic COX-2 and E-cadherin expression, the degree of COX-2 expression was not different between the two groups. But, the patient survival rate in the positive group of COX-1 and COX-2 expression was lower than in the negative group, respectively (P=0.023, P=0.006).

Conclusion: The degree of colonic COX-1 and COX-2 expression has an impact on prognosis in synchronous and metachronous hepatic metastasis. Further large-scale study is necessary to determine the meaning of COX-2 expression in colorectal cancer. (J Korean Surg Soc 2010;78:177-183)

Key Words: Colorectal cancer, COX-1, COX-2, E-cadherin

중심 단어: 대장암, COX-1, COX-2, E-cadherin

서 론

책임저자: 주선형, 서울시 강동구 상일동 149
☎ 134-727, 경희대학교 동서신의학병원 외과
Tel: 02-440-6135, Fax: 02-440-6295
E-mail: sunhyung@chol.com

접수일: 2009년 10월 31일, 게재승인일: 2009년 12월 14일
이 연구는 2006년도 경희대학교 연구비지원에 의한 결과임(KHU-20061220).

최근 대장암에 대한 수술적 술기의 발전과 더불어 보조
요법으로 수술 전 및 수술 후 항암화학요법 및 방사선 치료
를 시행하면서 대장암의 생존율은 많이 향상되었다. 대장
암의 가장 흔한 전이 장소는 간이며, 원발성 대장암 환자의

25%에서 동시성 간전이(synchronous hepatic metastasis)를 동반하는 것으로 보고되고 있다.(1) 단독 간전이의 경우, 외과적 절제가 가장 효과적인 치료법으로 받아들여지고 있으며, 여러 보고에서는 5% 미만의 수술 사망률 및 25~58%의 5년 생존율을 보고하고 있어,(2,3) 현재 적극적으로 시행되고 있다. 그러나 적극적인 간 절제술을 병행함에도 불구하고 재발률은 25~50%로 보고되고 있으며 같은 병기를 가진 환자들의 일부는 수술 후 원발병소의 조기 재발이나 원격 전이가 발생하여 불량한 예후를 보이고 있다.(4-7) 이러한 결과는 종양의 분자 생물학적인 특성의 차이에 기인하는 것이라고 생각되며, 종양의 특성을 예측하기 위해 여러 가지 생물학적인 표지자를 이용하고 있지만, 재발과 전이를 예측하거나 치료에 이용하는데 있어 만족할 만한 방법은 아직 확립되어 있지 않다. 최근 분자생물학적 연구 방법의 발달로 종양의 침습과 전이 특성에 관한 연구가 활발하게 진행 중이며 종양의 전이과정에 관계되는 여러 인자들이 보고되고 있다. 본 연구에서는 대장암 환자들 중 동시성 간전이 환자와 이시성 간전이 환자에서 생물학적인 표지자인 Cyclooxygenase (COX)-1과 Cyclooxygenase (COX)-2 및 부착세포인자(adhesion molecules)의 하나인 E-cadherin의 면역조직 화학염색 결과를 분석하여, 대장암의 동시성 또는 이시성 간전이가 종양의 분자 생물학적인 특성의 차이에 의해 영향을 받을 수 있는지를 알아보고, 환자의 예후에 이들 분자생물학적 표지자가 어떤 영향을 미치는지를 알아보고자 한다.

방 법

1990년 1월부터 2007년 8월까지 경희대학교 외과에서 수술을 시행 받은 대장암 환자 중에서 동시성(동시성 군) 및 이시성 간전이(이시성 군)로 간절제를 시행 받은 41명의 환자를 대상으로 원발종양 및 간전이 조직의 파라핀 블록을 만들어 COX-1, COX-2 및 E-cadherin에 대한 면역조직화학 염색을 시행하였다.

1) 면역조직화학적 염색

간으로 전이한 41예의 대장암을 대상으로 광학현미경으로 검색 후 원발성 대장암 병변과 간으로 전이한 대장암의 가장 대표적인 부위의 파라핀 포매조직을 각각 1개씩 골라 5 μ m 두께로 박절한 후 poly-L-lysine으로 처리한 슬라이드에 부착한 후 자동면역염색기(Vision Biosystems, Bond-Max,

Australia)를 이용하여 제조사의 방식에 따라 탈파라핀, 항원회복, 그리고 발색한 후 Mayor hematoxylin으로 대조 염색하여 봉입하여 광학현미경으로 관찰하였다. COX-1에 대한 면역염색은 anti-COX-1 monoclonal antibody (Cayman chemical, Ann Arbor, MI, USA)를 1 : 100으로 희석하여 사용하였으며, COX-2에 대한 면역염색은 anti-COX-2 monoclonal antibody (DAKO, Carpinteria, CA, USA)를 1 : 100으로 희석하여 사용하였고 E-cadherin에 대한 면역염색은 anti-E-cadherin monoclonal antibody (Novocastra, Newcastle, UK)을 1 : 100으로 희석하여 사용하였다. COX-1의 양성 대조군으로는 대장의 평활근의 세포질에 강하게 염색되는 것을 기준으로 하였으며, COX-2의 양성대조군으로는 조직내에 있는 대식세포를, 그리고 E-cadherin 염색의 양성 대조군으로는 정상 대장의 상피세포의 세포질에 강하게 염색이 되는 것을 사용하였다.

2) 면역조직화학 염색의 판독

면역조직화학 염색의 판독은 환자의 임상적 정보를 알지 못하는 상태에서 두 명의 병리전문의가 광학현미경으로 살펴본 것을 때 종양세포의 세포질 및 세포막에 강하게 염색되었을 때 양성으로 판정하였고, 전체 종양세포 중에서 양성으로 염색된 종양세포가 없거나 전체의 10% 이하인 경우 0점, 10~30%에서 양성으로 염색된 경우 1점, 30~60%인 경우 2점, 그리고 60% 이상인 경우 3점으로 판독하였다. 또한 양성으로 염색된 종양세포의 염색 정도에 따라 염색이 안 된 경우는 0점, 약하게 염색된 것은 1점, 중등도로 염색된 것은 2점, 그리고 강하게 염색된 것을 3점으로 하였다. 그 후 양성으로 염색된 종양세포의 점수와 염색 강도의 점수를 곱하여 0~9점까지로 하여 3점 이하는 음성, 4점 이상은 양성으로 판정하였다(Fig. 1).

3) 통계분석

Fisher's Exact test 및 Kaplan-Meier 법을 이용하여 동시성 및 이시성 군에서 면역조직화학 염색의 차이 및 생존율 등을 비교하였다. P값이 0.05 미만인 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다. 통계처리는 SPSS 11.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

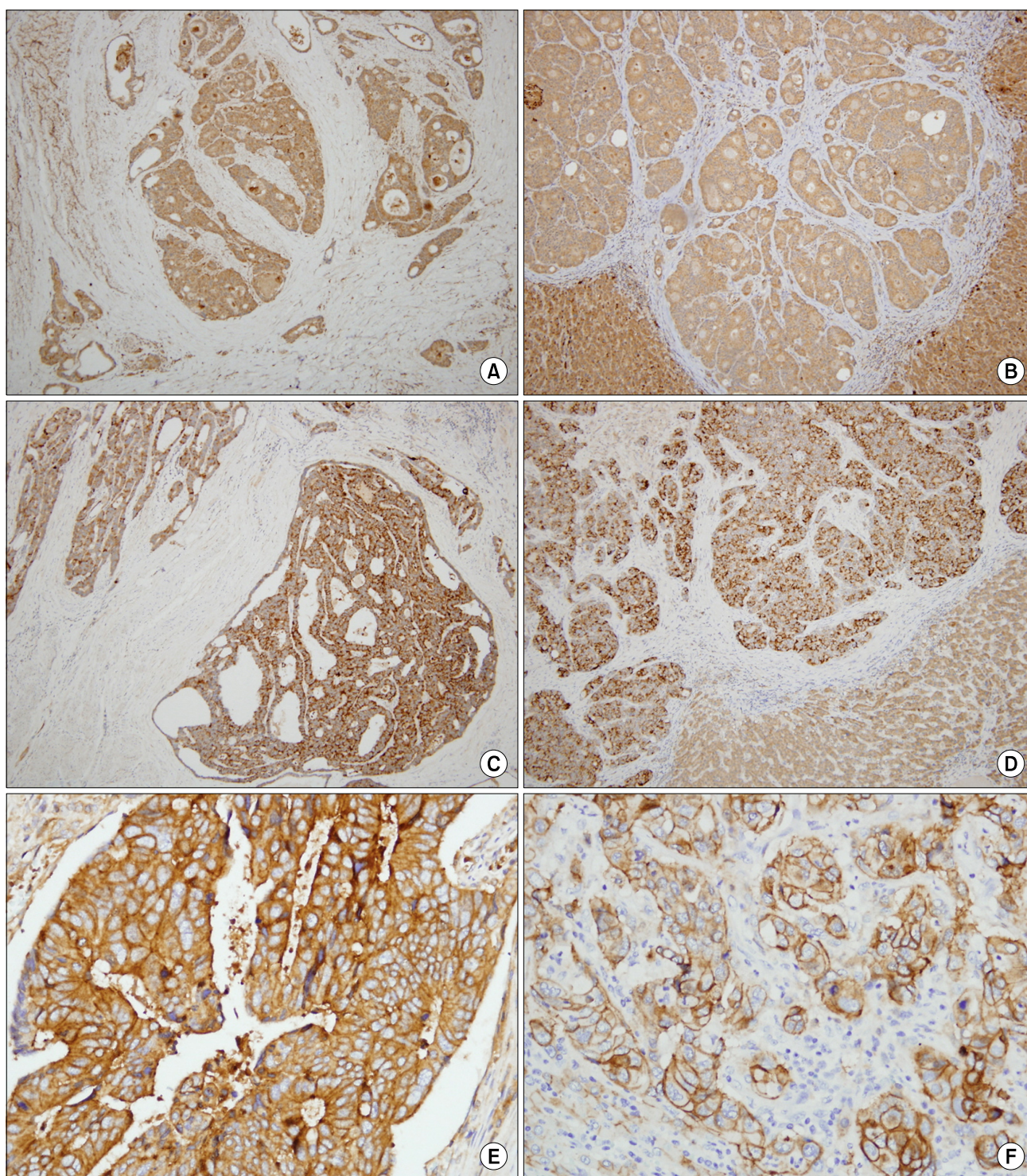


Fig. 1. Immunochemical staining of COX-1, COX-2 and E-cadherin. (A) Moderate cytoplasmic expression of COX-1 in primary colon cancer ($\times 100$). (B) Moderate cytoplasmic expression of COX-1 in hepatic metastasis ($\times 100$). (C) Strong cytoplasmic expression of COX-2 in primary colon cancer ($\times 100$). (D) Strong cytoplasmic expression of COX-2 in hepatic metastasis ($\times 100$). (E) Strong membranous expression of E-cadherin in primary colon cancer ($\times 400$). (F) Strong membranous expression of E-cadherin in hepatic metastasis ($\times 400$).

결 과

1) 환자의 임상적 특성

동시성 군은 24예였으며 평균 연령은 59.9세(범위 23~76), 남녀비는 각각 17 : 7이었다. 원발종양의 위치는 결장이 13예, 직장이 11예였다. 이시성 군은 17예였으며 평균 연

Table 1. Demographic findings of patients

	Synchronous group (n=24)	Metachronous group (n=17)
M : F	17 : 7	12 : 5
Age	59.9 (23~76)	57.3 (35~75)
Location of primary tumor		
Colon	13	3
Rectum	11	14
Operation of primary tumor		
RHC*	9	1
LHC [†]	1	2
AR [‡]	6	1
LAR [§]	5	10
APR	4	2
TAE [¶]	0	1
Operation of metastatic lesion		
RL**	5	5
PS ^{††}	0	1
LL ^{‡‡}	2	2
LLS ^{§§}	3	2
S1	0	1
W ^{¶¶}	13	5
Etc. (CBS***+S1 or PS+S1)	1	1

*RHC = right hemicolectomy; [†]LHC = left hemicolectomy; [‡]AR = anterior resection; [§]LAR = low anterior resection; ^{||}APR = abdominoperineal resection; [¶]TAE = transanal excision; **RL = right hepatectomy; ^{††}PS = posterior sectionectomy; ^{‡‡}LL = left hepatectomy; ^{§§}LLS = left lateral sectionectomy; ^{|||}S1 = caudate lobectomy; ^{¶¶}W = wedge resection; ***CBS = central bisectionectomy.

Table 2. Differences of COX-1, COX-2 and E-cadherin expression in primary tumor

	Expression	Synchronous group (n=24)	Metachronous group (n=17)	P-value
COX-1	Negative	6	6	0.507
	Positive	18	11	
COX-2	Negative	7	8	0.328
	Positive	17	9	
E-cadherin	Negative	5	5	0.714
	Positive	19	12	

령은 57.3세(범위 35~75), 남녀비는 각각 12 : 5였다. 원발종양의 위치는 결장이 3예, 직장이 14예였다(Table 1).

2) 원발종양에서 COX-1, COX-2 및 E-cadherin의 발현

COX-1 발현 정도는 동시성 군에서 음성이 6예, 양성이 18예로 나타났고 이시성 군에서 음성이 6예, 양성이 11예로 나타났으며 통계적으로 유의성은 없었으며($P=0.507$), COX-1 발현 정도에 따른 분화도에도 두군 간에 유의한 차이가 없었다($P=0.513$)(Table 2, 3). 그러나 COX-1 발현 음성 군과 양성 군 사이에서 누적 생존율에는 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($P=0.023$)(Fig. 2).

COX-2 발현 정도는 동시성 군에서 음성이 7예, 양성이 17예로 나타났고 이시성 군에서 음성이 8예, 양성이 9예로 나타났으며, 통계적으로 유의성은 없었으며($P=0.328$), COX-2 발현 정도에 따른 분화도에도 두군 간에 유의한 차이가 없었다($P=0.646$)(Table 2, 3). 그러나 COX-2 발현 음성 군과 양

Table 3. COX-1, COX-2 and E-Cadherin expression of primary tumor according to differentiation

	Expression	W/D*	M/D [†]	P/D [‡]	P-value
COX-1	Negative	5	7	0	0.513
	Positive	8	19	2	
COX-2	Negative	4	11	0	0.646
	Positive	9	15	2	
E-cadherin	Negative	1	7	2	0.028
	Positive	12	19	0	

*W/D = well differentiated; [†]M/D = moderately differentiated; [‡]P/D = poorly differentiated.

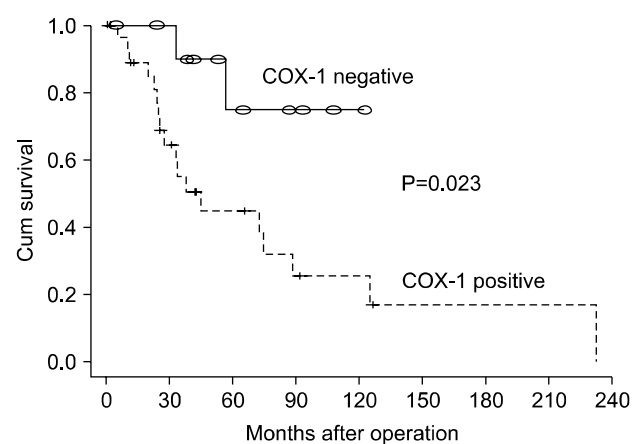


Fig. 2. Overall survival according to the degree of COX-1 expression in primary tumor.

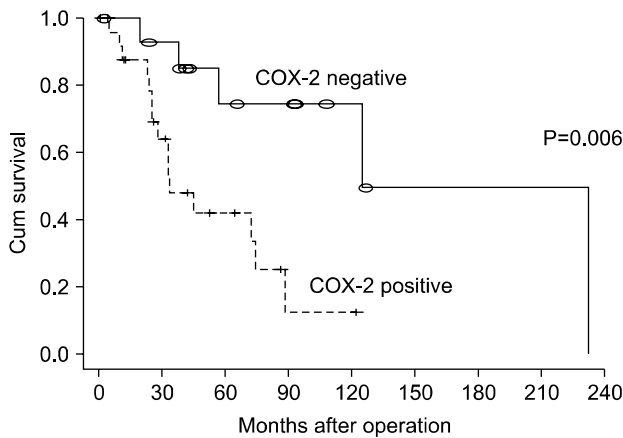


Fig. 3. Overall survival according to the degree of COX-2 expression in primary tumor.

성 군 사이에서 누적 생존율에는 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($P=0.006$)(Fig. 3).

E-cadherin 발현 정도는 동시성 군에서 음성이 5예, 양성 이 19예로 나타났고 이시성 군에서 음성이 5예, 양성 이 12 예로 나타났으며, 통계적으로 유의성은 없었지만($P=0.714$), E-cadherin 발현 정도에 따라 분화도에는 두군 간에 유의한 차이가 있었다($P=0.028$)(Table 2, 3). E-cadherin 발현 음성 군 과 양성 군 사이에서 생존율에는 통계학적으로 유의한 차 이가 없었다($P=0.209$).

3) 간전이 종양에서 COX-1, COX-2 및 E-cadherin의 발현

COX-1 발현 정도는 동시성 군에서 음성이 7예, 양성 이 17예로 나타났고 이시성 군에서 음성이 6예, 양성 이 11예로 나타났으며 통계적으로 유의성은 없었으며($P=0.742$), COX-1 발현 정도에 따른 분화도에도 유의한 차이가 없었다($P=0.349$)(Table 4, 5). COX-1 발현 음성 군과 양성 군 사이에서 누적 생존율에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($P=0.068$).

COX-2 발현 정도는 동시성 군에서 약 양성 이 9예, 중등 도 이상이 15예로 나타났고 이시성 군에서 음성이 3예, 양 성 이 14예로 나타났으며 통계적으로 유의성은 없었으며 ($P=0.296$), COX-2 발현 정도에 따른 분화도에도 유의한 차 이가 없었다($P=1.000$)(Table 4, 5). COX-2 발현 음성 군과 양 성 군 사이에서 누적 생존율에는 통계학적으로 유의한 차 이가 없었다($P=0.410$).

E-cadherin 발현 정도는 동시성 군에서 음성이 5예, 양성

Table 4. Differences of COX-1, COX-2 and E-cadherin expression in metastatic tumor

	Expression	Synchronous group	Metachronous group	P-value
COX-1	Negative	7	6	0.742
	Positive	17	11	
COX-2	Negative	9	3	0.296
	Positive	15	14	
E-cadherin	Negative	5	1	0.373
	Positive	19	16	

Table 5. COX-1, COX-2 and E-Cadherin expression of metastatic tumor according to differentiation

	Expression	W/D*	M/D [†]	P/D [‡]	P-value
COX-1	Negative	6	7	0	0.349
	Positive	7	19	2	
COX-2	Negative	4	8	0	1.000
	Positive	9	18	2	
E-cadherin	Negative	3	1	2	0.003
	Positive	10	25	0	

*W/D = well differentiated; [†]M/D = moderately differentiated; [‡]P/D = poorly differentiated.

이 19예로 나타났고 이시성 군에서 음성이 1예, 양성 이 16 예로 나타났으며 통계적으로 유의성은 없었지만($P=0.373$), E-cadherin 발현 정도에 따른 분화도에는 유의한 차이가 있 었다($P=0.003$)(Table 4, 5). E-cadherin 발현 음성 군과 양성 군 사이에서 누적 생존율에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($P=0.861$).

고 찰

아스피린과 같은 비스테로이드성 소염제(non-steroidal antiinflammatory drug, NSAID) 약물들이 대장암의 유병률을 감소시킬 수 있다는 많은 보고들이 있으며,(8-10) NSAID의 주요한 목표물은 cyclooxygenase (COX)이고, COX는 프로스 타글란딘 합성에 중요한 효소로 알려져 있다.(11,12) 현재 두 가지 COX 동일체(isoform)인 COX-1과 COX-2가 확인되 었으며,(13) COX-1은 본질적으로 일반적인 세포 기능에 관 련되어 발현되고, COX-2는 성장인자(growth factor)와 분열 촉진물질(mitogen) 등과 같은 다양한 자극에 의해 유도되는 효소이다.(14,15) COX-1은 위암세포에서 발현이 되는 것으 로 보고되고 있지만,(16) 대장암에서의 연구는 충분하지 않

다. COX-2는 대장암에서 항진자(up-regulator)로서 역할이 보고되고 있고, 대장암 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 생각하고 있다.(17,18) 최근 실험연구에서는 COX-2가 세포의 고사(apoptosis)를 억제하고, 혈관생성을 조절하는 것으로 알려져 있다.(19,20)

본 연구에서는 원발종양에서의 COX-1 발현은 동시성 간전이군과 이시성 간전이군 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못했다($P=0.507$). 이는 간전이군과 정상간조직 사이에 COX-1 발현에는 차이가 없다는 다른 보고(21)와 일치하는 결과를 나타내었다. 그러나, 본 연구에서 COX-1 발현에 따라 양성군에서의 생존율이 음성군에서보다 통계학적으로 의미 있게 낮았다($P=0.023$). COX-2 발현은 진행된 병기의 경우, 암이 클 경우, 그리고 림프절 전이가 있는 경우에 증가한다는 보고가 있으며,(22) 환자의 나쁜 생존에 영향을 미치는 위험인자로 보고하고 있다. 본 연구에서 원발종양에서의 COX-2 발현은 이시성 간전이군과 동시성 간전이군에서 비슷한 발현 정도를 나타냈고 통계적인 유의성은 보이지 않아($P=0.328$), Yamauchi 등(11)이 보고한 것과는 다른 결과를 나타내고 있다. 그러나, 원발종양에서 COX-2 발현에 따라 음성군에서의 생존율이 양성군에서보다 통계적으로 유의하게 높았다($P=0.006$). COX-2의 발현이 대장암 환자에서 생존율에 관계된 위험인자라는 연구들이 있어,(21) 원발종양의 의미 있는 COX-2 과발현은 좀더 빈번한 추적검사와 방사선 검사 및 COX-2 저해제(inhibitor)의 사용과 더불어 항암화학요법과 같은 이시성 간전이를 고려한 임상적 접근의 필요성을 시사한다고 하겠다. 그러나 본 연구에 포함된 예가 많지 않아 추가적인 연구가 필요하겠다고 생각된다. 또한 cadherin 매개에 의한 세포-세포간 부착(adhesion)이 암의 침윤 및 전이에 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있으며, epithelial cadherin (E-cadherin)이 이것을 매개하는 것으로 생각되고 있다.(23) 대장암에서 E-cadherin과 catenin의 발현감소가 세포의 탈분화(dedifferentiation), 침윤, 전이와 관련되어 나타나고 있어 예후인자로서의 가능성을 보고하고 있다.(24,25) Takayama 등(26)은 원발종양에서 E-cadherin 발현이 감소된 환자에서 임파선 전이가 빈번함을 보고하였고, 본 연구에서는 원발종양에서의 E-cadherin 발현에 따라 양성군과 음성군과의 생존율에는 차이가 없었지만 분화도에는 유의한 차이가 있었다($P=0.028$). 또한 양성군에서는 모든 환자에서 종양이 고분화, 중등도 분화를 보였고 저분화를 보인 환자는 없었다(Table 3). 따라서 이 또한 추가적인 연구가 필요한 점이다.

동시성 및 이시성 간전이 종양에서 COX-1, COX-2 및 E-cadherin 발현에 대한 연구는 아직까지 미미하며, Hull 등(27)은 54명의 대장암 간전이 환자를 대상으로 한 연구에서 COX-2 단백질이 암세포에서 100%에서 나타났다고 보고하였다. 본 연구에서는 동시성 및 이시성 간전이 군에서 간전이 종양에서 COX-2 발현양성이 각각 63% 및 82%에서 나타났다.

결론

본 연구에 의하면 원발종양에서 COX-1, COX-2 및 E-cadherin의 발현이 동시성 간전이군과 이시성 간전이군 사이에서 통계적인 유의성이 없었으며, 원발종양에서 COX-1 및 COX-2 발현이 생존율에는 유의한 관계가 있음을 보여주고 있어 예후에 영향을 미치는 것으로 보여진다. 간전이 종양에서의 COX-1, COX-2 및 E-cadherin 발현도 동시성 간전이군과 이시성 간전이군 사이에서 통계적인 유의성이 없었지만, 임상적인 예가 충분하게 포함된다면 의미 있는 결과를 기대해 볼 수 있지 않을까 생각한다.

REFERENCES

- 1) Bengmark S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer* 1969;23:198-202.
- 2) Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-27.
- 3) Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG. Resection of colorectal liver metastases: 25-year experience. *World J Surg* 1998;22:268-77.
- 4) Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J, et al. Pattern of recurrence in liver resection for colorectal secondaries. *World J Surg* 1987;11:541-7.
- 5) Bozzetti F, Doci R, Bignami P, Morabito A, Gennari L. Patterns of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases. Rationale for a multimodal approach. *Ann Surg* 1987;205:264-70.
- 6) Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Gall FP. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 1991;110:13-29.
- 7) Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema

- K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. *Cancer* 1996;77:1254-62.
- 8) Rao CV, Rivenson A, Simi B, Zang E, Kelloff G, Steele V, et al. Chemoprevention of colon carcinogenesis by sulindac, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Cancer Res* 1995;55:1464-72.
- 9) Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991;325:1593-6.
- 10) Smalley WE, DuBois RN. Colorectal cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Adv Pharmacol* 1997;39:1-20.
- 11) Yamauchi T, Watanabe M, Kubota T, Hasegawa H, Ishii Y, Endo T, et al. Cyclooxygenase-2 expression as a new marker for patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002;45:98-103.
- 12) Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231:232-5.
- 13) Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman HR. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem* 1991;266:12866-72.
- 14) Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:7384-8.
- 15) DuBois RN, Tsujii M, Bishop P, Awad JA, Makita K, Lanahan A. Cloning and characterization of a growth factor-inducible cyclooxygenase gene from rat intestinal epithelial cells. *Am J Physiol* 1994;266:G822-7.
- 16) Ristimaki A, Honkanen N, Jankala H, Sipponen P, Harkonen M. Expression of cyclooxygenase-2 in human gastric carcinoma. *Cancer Res* 1997;57:1276-80.
- 17) Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;107:1183-8.
- 18) Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, Hashimoto A, Mukai S, Asai K, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1995;55:3785-9.
- 19) Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995;83:493-501.
- 20) Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;93:705-16.
- 21) Soumaoro LT, Uetake H, Higuchi T, Takagi Y, Enomoto M, Sugihara K. Cyclooxygenase-2 expression: a significant prognostic indicator for patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:8465-71.
- 22) Sheehan KM, Sheahan K, O'Donoghue DP, MacSweeney F, Conroy RM, Fitzgerald DJ, et al. The relationship between cyclooxygenase-2 expression and colorectal cancer. *JAMA* 1999;282:1254-7.
- 23) Takeichi M. The cadherins: cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis. *Development* 1988;102:639-55.
- 24) Gofuku J, Shiozaki H, Tsujinaka T, Inoue M, Tamura S, Doki Y, et al. Expression of E-cadherin and alpha-catenin in patients with colorectal carcinoma. Correlation with cancer invasion and metastasis. *Am J Clin Pathol* 1999;111:29-37.
- 25) Ghadimi BM, Behrens J, Hoffmann I, Haensch W, Birchmeier W, Schlag PM. Immunohistological analysis of E-cadherin, alpha-, beta- and gamma-catenin expression in colorectal cancer: implications for cell adhesion and signaling. *Eur J Cancer* 1999;35:60-5.
- 26) Takayama T, Shiozaki H, Doki Y, Oka H, Inoue M, Yamamoto M, et al. Aberrant expression and phosphorylation of beta-catenin in human colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998;77:605-13.
- 27) Hull MA, Fenwick SW, Chapple KS, Scott N, Toogood GJ, Lodge JP. Cyclooxygenase-2 expression in colorectal cancer liver metastases. *Clin Exp Metastasis* 2000;18:21-7.