

팽대부 주위암에서 Cyclooxygenase-2 발현의 의의

충북대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실

최영진 · 김광필 · 장이찬 · 박진우 · 성노현¹ · 최재운

Cyclooxygenase-2 Expression in Periapillary Cancer

Young Jin Choi, M.D., Guang-Bi Jin, M.D., Lee Chan Jang, M.D., Jin-Woo Park, M.D., Rohyun Sung, M.D.¹ and Jae-Woon Choi, M.D.

Purpose: Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression is up-regulated in several types of human cancers and it has been suggested that COX-2 is closely linked to carcinogenesis. The objectives of this study were to investigate COX-2 expression in periampullary cancer and to evaluate the association of the clinicopathological factors with its expression.

Methods: Thirty specimens which were resected from patients with periampullary cancers (13 pancreatic adenocarcinomas, 8 common bile duct cancers, 9 ampulla of Vater cancers) were investigated by immunohistochemical staining using Anti COX-2 monoclonal Ab. The 30 specimens were divided into stain-positive and stain-negative groups. The correlation between COX-2 expression and the various clinicopathological factors including the tumor size, nodal metastasis, differentiation, perineural and vascular invasion, were studied.

Results: COX-2 was expressed in 69% of pancreatic adenocarcinomas, 100% of common bile duct cancers and 78% of ampulla of Vater cancers. However there was no significant correlation between COX-2 expression and the clinicopathological factors.

Conclusion: COX-2 is highly expressed in periampullary cancer. Even though there was no correlation with the clinicopathological factors, the utility of the COX-2 inhibitors in preventing or treating periampullary cancer remains undetermined but warrants further investigation. (*J Korean Surg Soc* 2003;64:49-54)

Key Words: Cyclooxygenase-2, Periapillary cancer
중심 단어: Cyclooxygenase-2, 팽대부 주위암

Departments of Surgery and ¹Pathology, Chungbuk National University Medical School, Cheongju, Korea

서 론

아라키돈 산(arachidonic acid)으로부터 프로스타글란딘을 생성하는 데 관여하는 COX는 최근 여러 연구에서 관심이 되고 있다. 그 두 아형으로 COX-1, COX-2가 있는데, COX-1 이 거의 모든 세포에서 항상 존재하는 house keeping gene인 반면에, COX-2는 성장 인자, 종양 유발인자, 종양 유전자, 발암 물질 등의 여러 촉진자에 의해 유발되는 조기 발현 유전자이다.(1,2) 여러 역학적 연구에서 NSAIDs를 꾸준히 사용한 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 직장 결장암으로 인한 사망률이 40~50% 감소한다고 보고되고 있고,(3) 이런 NSAIDs (non steroidal antiinflammatory drugs)의 종양 억제 효과는 COX-2의 억제 때문이라고 확인되었고,(3) 발암과 암의 진행에 관여하는 COX-2에 대해 다양한 연구가 진행되고 있다.

여러 다양한 증거들이 COX-2가 발암에 중요한 역할을 한다고 입증되고 있다. COX-2는 유방암, 위암, 자궁 경부암 등 다양한 암종에서 증가된 발현을 보였고,(4-6) 가족성 용종 증후군 환자의 생쥐 모델에서 COX-2의 돌연변이는 APC 유전자를 가진 생쥐에서 용종의 수와 크기의 현저한 감소를 보였다.(7) 선택적 COX-2 억제제가 제거되어 암종의 예방과 치료에 시도하는 연구가 이루어지고 있다.

팽대부 주위암은 예후가 아주 불량한 암종의 하나이다. 암이 상당히 진행되기 전까지는 임상 증상 및 징후가 특징적이지 않아 조기 진단이 어렵고 또한 장간막이 없어서 진단 당시 이미 주변 장기로 침윤하여 근치적 절제가 불가능한 경우가 대부분이다. 특히 췌장암의 경우 근치적 절제술을 시행한다 하더라도 5년 생존율이 5~10% 정도에 불과하며, 다른 보조요법을 시행하더라도 반응하는 경우가 거의 없는 예후가 아주 불량한 종양이다. 따라서 이 질환의 예방과 치료에 획기적인 방법이 필요한 상황이다.(8)

책임저자 : 최재운, 충북 청주시 흥덕구 개신동 62

☎ 361-711, 충북대학교병원 외과

Tel: 043-269-6358, Fax: 043-266-6037

E-mail: jwchoi@med.chungbuk.ac.kr

접수일 : 2003년 2월 6일, 게재승인일 : 2003년 4월 12일

본 논문의 주요 내용은 2002년 추계학술대회에서 구연되었음.

이 연구에서 우리는 췌대부 주위암에서 COX-2 발현 정도를 확인하고, 환자의 임상 병리학적 예후 인자와 COX-2 발현 정도와의 연관 관계를 알아보고자 한다.

방 법

1) 연구 대상

1997년 3월부터 2002년 3월까지 충북대학교 병원 외과에 입원하여 치료받은 30명의 췌대부 주위암 환자를 대상으로 하였다. 진단은 개복에 의한 근치적 수술 및 조직 검사로 확인된 것으로 그중 4명은 보조적 우회술이나 진단적 개복술만 시행한 환자이다. 그중, 췌두부암 13예, 원위부 담관암 8예, 췌대부암 9예였다. 췌대부 주위암에 속하는 십이지장암은 2예로 연구 결과의 분석에서 제외시켰다. 환자의 남녀 성비는 1.4 : 1이었으며, 연령은 28세에서 79세까지 다양하였고, 평균 연령은 58세였다.

2) 연구 방법

(1) 환자 정보 분석: 각 환자의 임상 정보지 분석을 통해 환자의 나이, 성별을 분석하였고, 병리 검사 소견을 토대로 각 환자의 T, N, M 기수와 신경주위 침습, 임파절 침습, 분화도를 분석하였다.

(2) 면역 조직 화학 검사: 개복에 의해 떼어낸 30명 환자의 10% 포르말린에 고정된 파라핀 고정 조직에 4 μm 초 절편을 만들었다. 절편을 탈파라핀화(deparsffinization)시킨 후, 내인성 과산화효소 효과를 제거하기 위해 메탄올을 함유한 3% 수소 과산화 효소에서 15분 동안 처리하였다. 비특이적 반응을 제거하기 위해 10% 정상 토끼 혈청과 10분 동안 반응시켰다.

일차 항체로는 anti-cox-2 단클론 항체(Cayman chemical, catalog no. 160112)를 100배로 희석하여 절편과 4°C에서 24 시간 동안 반응시켰다. Biotin-labeled anti-goat Ig G 항체를

이차 항체로 사용하여 상온에서 15분 동안 반응시키고, 과산화 효소가 붙어 있는 streptavidin을 상온에서 10분 동안 처리하였다. 이후 DAB reagent로 색상을 내고, H&E 염색을 대조 염색하여 광학 현미경하에 발현도를 관찰하였다.

대조군으로는 정상적으로 염색이 되지 않는 췌도관 상피 세포를 사용하였고, 염색군(positive control)으로는 강하게 염색되는 도세포를 사용하였다.

면역 조직 화학 검사의 판독으로는 COX-2 발현을 보이는 세포의 비율에 따른 percentage score와 각각의 COX-2 발현 정도에 따른 intensity score로 구분하였는데, percentage score로는 0%를 grade 0, 10% 미만의 경우 grade 1, 10~50%의 경우 grade 2, 50% 이상의 경우 grade 3으로 구분하였다. 반면 intensity score로는 전혀 보이지 않는 경우를 grade 0, 광학 현미경 100배 시야에서 보이는 경우를 grade 1, 광학 현미경 400배 시야에서도 보이는 경우를 grade 2로 분류하였다. 각각 환자에서 두 score를 곱하여 그 값이 3 이상이면 COX-2 발현 양성으로 정의하였다.

(3) 통계적 분석: 각 환자의 T 기수와 COX-2 발현 양성, 음성 사이의 관련성을 분석하는 데는 Mantel-Haenszel Chi-Square 방법을 이용하였고, N, M 기수, 신경 주위 침습, 임파절 침습, 분화도와 COX-2 발현 양성, 음성 사이의 관련성을 분석하는 데는 Chi-Square 방법을 이용하였다.

결 과

1) 췌대부 주위암에서 COX-2 발현 정도(Fig. 1)

COX-2는 각 세포의 세포질에 염색되며, 정상 췌도관 세포에서는 세포질 내에 전혀 염색되지 않는 반면, 췌두부암에서는 세포질 내에 강하게 염색된 것을 확인할 수 있다(Fig. 2, 3). 다른 연구에서와 마찬가지로 췌 도세포에서는 강하게 cox-2 염색이 이루어지는 것을 확인할 수 있었다. 본 연구에서

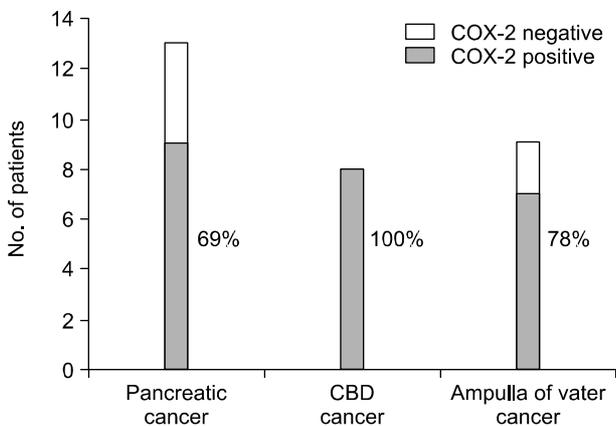


Fig. 1. COX-2 expression in periampullary cancer.

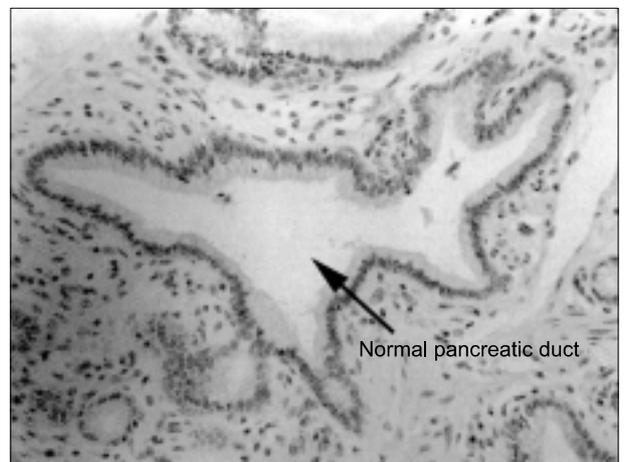


Fig. 2. COX-2 expression in normal pancreatic duct cell (1 : 100).

서 검사한 검체에서는 췌두부암 69% (9/13), 원위부 담관암 100% (8/8), 췌대부암 78% (7/9)에서 COX-2염색 양성 소견을 보였다.

2) COX-2 발현 정도와 임상 병리학적 예후와의 관련성

(1) **췌두부암**(Table 1): T 병기 1기 환자 4예 중 COX-2 양성 2예, 음성 2예, T 병기 2기 환자 1예는 COX-2 양성, T 병기 3기 환자 7예 중 COX-2 양성 5예, 음성 2예, T 병기 4기 환자 1예는 COX-2 양성으로 T 병기에 따라 COX-2 발현에

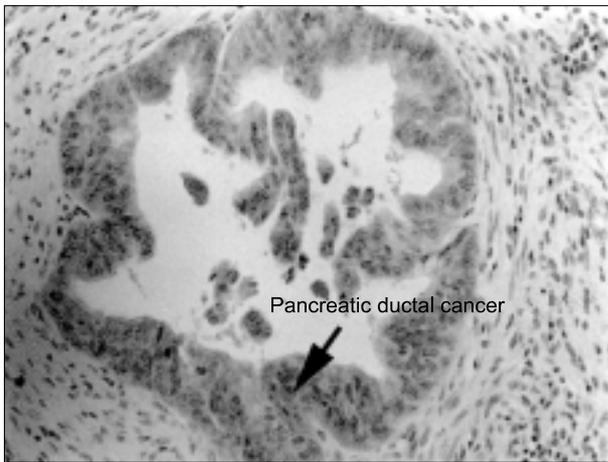


Fig. 3. COX-2 expression in pancreatic ductal adenocarcinoma (1 : 200).

Table 1. COX-2 expression in pancreatic ductal adenocarcinoma

	COX-2 positive	COX-2 negative	P value
T stage			NS
T1	2	2	
T2	1	0	
T3	5	2	
T4	1	0	
N stage			NS
N0	8	2	
N1	1	2	
Neural, lymphatic invasion			NS
(+)	1	0	
(-)	8	4	
Differentiation			NS
W/D	6	3	
M/D	2	0	
P/D	0	2	

NS = not significant.

유의한 상관 관계는 없었다. 임파절 전이가 없는 10예 중 COX-2 양성 8예, 음성 2예이었으며, 임파절 전이가 있는 3예 중 COX-2 양성 1예, 음성 2예로 통계학적으로 유의한 상관 관계는 없었다. 신경 주위, 임파관 침습이 있는 1예는 COX-2 양성이었으며, 신경 주위, 임파관 침습이 없는 12예 중 COX-2 양성 8예, 음성 4예로 두 군 간에 유의한 상관 관계는 없었다. 암의 분화도에 따라 고분화군 9예 중 COX-2 양성 6예, 음성 3예, 중등도 분화군 2예 모두 COX-2 양성이었으며, 저분화군 2예 모두 COX-2 음성이므로 분화도에 따라 COX-2 발현 정도에 유의한 차이가 없었다.

(2) **원위부 담관암**(Table 2): T 병기 1기 환자 1예, T 병기 2기 환자 4예, T 병기 3기 환자 2예, T 병기 4기 환자 1예 모두 COX-2 양성으로 T 병기에 따라 COX-2 발현에 유의한 상관 관계는 없었다. 임파절 전이가 없는 6예, 임파절 전이가 있는 2예 모두 COX-2 양성으로 통계학적으로 유의한 상관 관계는 없었다. 신경 주위, 임파관 침습이 있는 4예, 신경 주위, 임파관 침습이 없는 4예 모두 COX-2 양성으로 두 군 간에 유의한 상관 관계는 없었다. 암의 분화도에 따라 고분화군 4예, 중등도 분화군 4예 모두 COX-2 양성이었으며 분화도에 따라 COX-2 발현 정도에 유의한 차이가 없었다.

(3) **췌대부암**(Table 3): T 병기 1기 환자 3예 중 COX-2 양성 2예, 음성 1예, T 병기 2기 환자 3예 중 COX-2 양성 2예, 음성 1예, T 병기 3기 환자 3예 모두 COX-2 양성으로 T 병기에 따라 COX-2 발현에 유의한 상관 관계는 없었다. 임파절 전이가 없는 3예 중 COX-2 양성 2예, 음성 1예이었으며, 임파절 전이가 있는 6예 중 COX-2 양성 5예, 음성 1예로

Table 2. COX-2 expression in CBD cancer

	COX-2 positive	COX-2 negative	P value
T stage			NS
T1	1	0	
T2	4	0	
T3	2	0	
T4	1	0	
N stage			NS
N0	6	0	
N1	2	0	
Neural, lymphatic invasion			NS
(+)	4	0	
(-)	4	0	
Differentiation			NS
W/D	4	0	
M/D	4	0	
P/D	0	0	

NS = not significant.

Table 3. COX-2 expression in ampulla of vater cancer

	COX-2 positive	COX-2 negative	P value
T stage			NS
T1	2	1	
T2	2	1	
T3	3	0	
T4	0	0	
N stage			NS
N0	2	1	
N1	5	1	
Neural, lymphatic invasion			NS
(+)	2	1	
(-)	5	1	
Differentiation			NS
W/D	5	1	
M/D	2	1	
P/D	0	0	

NS = not significant.

통계학적으로 유의한 상관 관계는 없었다. 신경 주위, 임파관 침습이 있는 3예 중 COX-2 양성 2예, 음성 1예였으며, 신경 주위, 임파관 침습이 없는 6예 중 COX-2 양성 5예, 음성 1예로 두 군 간에 유의한 상관 관계는 없었다. 암의 분화도에 따라 고분화군 6예 중 COX-2 양성 5예, 음성 1예, 중등도 분화군 3예 중 COX-2 양성 2, 음성 1로 분화도에 따라 COX-2 발현 정도에 유의한 차이가 없었다.

고 찰

시토카인, 아이코사노이드 등의 염증 매개 인자나 성장 인자는 암세포의 생존과 성장의 시작과 유지에 중요한 역할을 한다고 생각된다.(9) 이런 다양한 인자 중의 하나인 프로스타글란딘 E2는 종양 세포에서 다량으로 생성된다. 프로스타글란딘 E2는 아라키돈산으로부터 cyclooxygenase에 의해 생성된다. Cyclooxygenase는 두 가지 아형이 있는데, 그중 COX-1은 거의 모든 조직에서 항상 발현되는 반면, COX-2는 생리적 상황에서는 발현되지 않고 다양한 시토카인이나 종양 유발인자, 분열 촉진 물질에 의해 발현되는 early response gene이다.(2)

다양한 세포, 동물 실험에서 이런 COX-2의 유도는 세포의 성장을 증진시키고, 세포자멸사(apoptosis)를 억제하며, 세포의 운동성이나 유착을 증가시키는 것으로 되어 있다. 이런 다양한 역할에 대한 숨겨진 기전은 확실히 밝혀지지 않았으나 COX-2의 과발현이 암발생의 주요 경로인 것으로 생각된다.(10)

여러 역학적 연구에서 NSAIDs를 꾸준히 사용한 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 직장 결장암으로 인한 사망률이 40~50%까지 감소된다고 보고되고 있고,(3) NSAIDs의 이런 효과는 COX-2의 억제 때문이라고 생각된다.

Masanobu에 따르면, 정상 장 상피세포에서는 COX-1은 발현되지만 COX-2는 전혀 발현되지 않는 반면, APC 유전자를 가진 생쥐에서 생성된 용종의 상피 세포에서는 COX-2의 발현을 확인할 수 있었는데, COX-2가 용종의 생성의 초기 단계에 관여하는 것을 확인할 수 있었다. 또한 같은 모델에서 COX-2 유전자를 knockout mutation시켰을 경우 유전자의 감소만큼 비례해서 용종의 수와 크기가 감소함을 확인하였고, 선택적 COX-2 억제제를 사용하였을 경우에도 용량에 비례해서 용종 생성을 감소시키는 것을 확인할 수 있었다.(7)

다양한 암종에서 COX-2의 과발현과 그 임상, 병리학적 소견과의 연관성이 보고되었는데, Chiung-Nien Chen 등은 위암에서 COX-2의 과발현이 *H. pylori* 감염과 혈관 침윤과 유의하게 연관관계가 있지만, 예후와는 연관 관계가 없는 것으로 보고하였다.(5) 다른 연구에서는 방사선 치료를 받는 자궁 경부암 환자에서 COX-2가 과발현되어 있는 그룹에서 유의하게 방사선 치료 후의 5년 생존율이 감소함을 확인하였다.(6)

췌장의 종양에 관해서도 다양한 연구가 진행되었는데, 전체적으로 췌장 상피 세포암에서 cox-2는 55~74% 가량에서 과발현되어 있었고, 췌장암 세포주에서 COX-2 억제제의 사용으로 암세포의 성장이 억제됨을 알 수 있었다.(11) Nijima 등에 따르면, 췌관내 유두상 점액성 종양(Intraductal papillary mucinous tumor, IPMT)의 경우 그 병리학적 소견이 과다형성(hyperplasia), 선종(adenoma), 선암종(adenocarcinoma), 침윤성 췌장암(invasive ductal adenocarcinoma)로 진행함에 따라 COX-2의 발현 정도가 점차 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 소견은 COX-2의 과발현에 의한 증가된 프로스타글란딘의 생성이 췌장 종양 형성으로 가는 여러 단계의 진행에 중요하게 관여함을 추측할 수 있다.(12) 그러나 여러 다양한 임상 연구에서도 췌장의 종양에서 COX-2의 발현 정도와 환자의 TNM 기수, 생존율과의 연관 관계를 확인할 수는 없었다.(11-13)

팽대부 주위암은 그 종류마다 다소 차이가 있으나, 예후가 아주 불량한 암종의 하나이다. 서론에서 언급했듯이 진단 당시 이미 주변 장기로 침윤하여 근치적 절제가 불가능한 경우가 대부분이다. 따라서 이 질환의 예방과 치료에 지금까지의 치료법 이외에 다른 새로운 치료방법의 도입이 절실히 요구되는 상황이다.(8)

본 연구에서는 팽대부 주위암에서 COX-2의 발현 정도와 그 임상 병리학적 예후 인자와의 연관성을 파악하고자 하였다. 그중에는 췌두부 상피 세포암 13예, 원위부 담관암 8예, 팽대부암 9예가 포함되었고, 그 외 연구 결과의 분석에는 그 수가 작아 빠졌지만 십이지장암 2예가 있었다. 검체

의 숫자가 너무 적어 결론 내리기는 어려우나, 기존의 다른 연구와 마찬가지로 T, N, M 기수, 신경 주위 침습, 임파절 침습, 분화도와는 유의한 상관 관계를 찾을 수 없었다.

특이하게 봐야 할 것은 원위부 담관암의 경우 8예 모두에서 COX-2의 과발현이 확인되었는데, 환자 임상 기록지 분석에 따르면 이 중 3예에서 담관염의 증상을 보였던 것으로 확인된다. 이는 아마도 담도암 자체뿐 아니라 담관염이라는 염증성 상황도 COX-2의 발현에 관여한 것 때문이라고 추정된다.

본 연구에서도 정상 도세포가 모두 COX-2 발현 양성도를 보이는 것을 확인할 수 있었는데, 이는 아마도 당혈증 자극(glycemic stimuli)에 대한 β -세포의 반응 때문으로 얘기되고 있다.(13) 따라서 이 도세포에서의 COX-2의 변화가 당뇨병 환자의 치료와 예방에 어떻게 관여하는지는 추후 연구되어야 할 과제라고 생각한다. 다른 연구에서와 마찬가지로 정상 췌장 상피 세포에서는 거의 COX-2의 발현이 확인되지 않았고, 일부의 십이지장 상피세포도 정상적으로 염색되는 것을 확인할 수 있었다.

COX-2 발현 정도와 암의 분화도와는 연관 관계에 대해서는 여러 다양한 의견이 있었다. Okami 등에 따르면, 분화도와 COX-2 발현과는 상관관계가 없는 것으로 보고되고 있으나,(14) 종양 세포주를 대상으로 연구한 Molina 등에 따르면 분화도가 높은 세포주에서는 COX-2가 대부분 과발현을 보이지만, 분화도가 낮은 세포주에서는 거의 보이지 않은 것으로 보고되고 있다.(15) 본 연구에서도 전체적인 유의성은 없었으나 일부에서 같은 암종 내에서 분화도가 좋은 부분은 분화도가 나쁜 부분에 비해서 COX-2의 발현 증가를 확인할 수 있었다. 앞으로 추후 연구가 필요하리라 본다.

Hida 등은 폐암에서 전이성 임파절 내에서는 일차 병소 부분과 비교하였을 때, 더 과도하게 COX-2의 발현을 보인다고 보고하였는데,(16) 본 연구에서는 그 수는 작지만 전이된 임파절 내에서 일차 병소보다 과도하게 COX-2가 발현되는 것 같지는 않다. 추후 많은 증례를 모아 전이성 임파절과 일차 병소와의 COX-2 발현 정도에 차이가 있는지 연구가 필요하리라 본다.

본 연구는 기존에 시행되지 않았던 원위부 담관암과 팽대부 암에서의 COX-2 발현 정도를 분석했다는 데 나름대로 그 의미가 있다고 생각된다. 최근 선택적 COX-2 억제제가 다양한 암종에서 시험관 내 연구가 진행되고 있다. 추후 팽대부 주위암의 더 많은 증례를 보강하여 임상 병리학적 예후 인자와 COX-2 발현과의 연관 관계에 대해 재확인할 필요가 있다고 생각되며, 선택적 COX-2 억제제의 사용과 암의 진행과 성장과의 연관성에 관해서도 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

결론

팽대부 주위암에서 COX-2의 양성률은 69~100% 내외로, 각각 췌두부암의 경우 69% (9/13), 원위부 담관암의 경우 100% (8/8), 팽대부암의 경우 78% (7/9)였다. 검체의 숫자가 적어 단정적으로 결론 내리기는 어려우나 각각의 암종에서의 T, N, M 기수와 혈관, 신경 주위 침습, 임파절 전이 등의 임상 병리학적 예후 인자들과는 통계적으로 유의한 관련성을 찾을 수 없었다. 향후 더 많은 증례를 바탕으로 한 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

REFERENCES

- 1) Needleman P, Truk J, Jakschik BA, Morrison AR, Lefkowitz JB. Arachidonic acid metabolism. *Annu Rev Biochem* 1986; 55:69-102.
- 2) Herschman HR. Prostaglandin synthase 2. *Biochem Biophys Acta* 1996;1299:125-40.
- 3) Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998;12:1063-73.
- 4) Ristimaki A, Sivula A, Lundin J, Lundin M, Salminen T, Haglund C, et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 in breast cancer. *Cancer Res* 2002;62:632-5.
- 5) Chen CN, Sung CT, Lin MT, Lee PH, Chang KJ. Clinicopathologic association of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 expression in gastric adenocarcinoma. *Annals of Surgery* 2001;233:183-8.
- 6) David KG, Joseph H, Marie D, Karen Z. Elevated cyclooxygenase-2 expression correlates with diminished survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;49:1213-7.
- 7) Masanobu O, Joseph ED, Stacia LK, Hiroko O. Suppression of intestinal polyposis in APC knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2. *Cell* 1996;87:803-9.
- 8) Park Y, Kim S, Lee K, Seo K. *Textbook of Hepatobiliary*. Seoul. Eui Hak Publishing; 2000.
- 9) David AJ, David PC, Thomas MM, Guy AZ. Molecular cloning of human prostaglandin endoperoxide synthase type II and demonstration of expression in response to cytokines. *The Journal of Biological Chemistry* 1993;268:9049-54.
- 10) Jaime LM, Kathleen MK, Alane TK, Ben SZ. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* 2000;60:1306-11.
- 11) Michele TY, Darlene SB, Steven DB, Liang C. Cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 2000;21:139-46.
- 12) Mitsuoki N, Taketo Y, Takeshi I, Taro H. Immunohistochemical analysis and in situ hybridization of cyclooxygenase-2

- expression in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Cancer* 2002;94:1565-73.
- 13) Kambiz M, Mirsaid S, Aleodor A, Fazlul S. Expression of inflammatory modulator Cox-2 in pancreatic ductal adenocarcinoma and its relationship to pathologic and clinical parameters. *Am J Clin Oncol* 2001;24:447-53.
- 14) Okami J, Yamamoto H, Fujiwara Y. Overexpression of cyclooxygenase-2 in carcinoma of the pancreas. *Clin Cancer Res* 1999; 5:2018-24.
- 15) Molina MA, Sitja-Arnau M, Lemoine MG. Increased cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic carcinoma and cell lines: growth inhibition by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Cancer Res* 1999;59:4356-62.
- 16) Hida T, Yatabe Y, Achiwa H. Increased expression of cyclooxygenase 2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinomas. *Cancer Res* 1998;58:3761-4.
-