

## 난소종양에서 미세혈관밀도의 변화와 VEGF의 발현

경북대학교 의과대학 산부인과학교실, 병리학교실\*

박일수 · 구태본 · 김동자\* · 박태인\*

### Microvessel density and expression of VEGF in ovarian epithelial tumor

Il Soo Park, Tae Bon Koo, Dong Ja Kim\*, Tae In Park\*

Department of Obstetric and Gynecology, Department of Pathology\*,

School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Tumor angiogenesis has a role in tumor invasion and metastasis in various types of tumors. In this study, ovarian epithelial tumor tissues from 41 cases of serous tumors and 50 cases of mucinous tumors were analyzed for the expression of VEGF by immunohistochemical stain. And, we quantified microvessel counts (MC) using monoclonal antibody for CD31. The serous tumors included 19 cases of benign, 3 cases of borderline and 19 cases of malignant tumors. The mucinous tumors included 20 cases of benign, 16 cases of borderline and 8 cases of malignant tumors. As results, the MC and VEGF expression in carcinomas were significantly higher than in benign or borderline malignancy of both serous and mucinous tumors. And, relationship between MC and VEGF expression was present. But, there was no significant correlation according to FIGO stage, tumor size or patient's age. These results suggest that other angiogenic factors may affect in the regulation of angiogenesis. In conclusion, MC and VEGF expression is useful indicator of progression in ovarian serous and mucinous tumors. But, the prognostic significance cannot be fully established and additionally long-term follow up study for patient's survival rate is needed.

**Key Words:** Angiogenesis, Microvessel count, VEGF, Serous tumor, Mucinous tumor, Ovary

## 서론

신생혈관형성은 기존의 혈관으로부터 새로운 혈관이 자라나는 것을 의미하며 종양이 1mm<sup>3</sup> 이상의 크기로 커지면 반드시 신생혈관이 생겨야 한다.<sup>1</sup> 신생혈관형성은 악성 종양의 진행과 전이 과정에 중요한 역할을 하며 신생혈관형성에 관여하는 인자들은 종양의 재발이나 예후를 예측할 수 있는 지표로 이용되고 있다. 종양의 성장이 신생혈관형성과 밀접한 관계가 있다는 Folkman<sup>2</sup>의 연구 이후 여러 장기의 종양에서 많은 연구가 이루어지고 있으며, 신생혈관형성은 종양세포의 성장뿐만 아니라 전이에도 필수적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>3-5</sup> 현재까지 유방암, 피부의 멜라닌 색소종, 전립선암 및 폐의 비소

세포암종 등에서 신생혈관형성이 종양의 예후와 연관성이 있다고 한다.<sup>6-11</sup>

신생혈관형성은 복잡한 다단계 과정으로 혈관 내피세포의 증식, 단백질분해효소에 의한 세포외 기질의 분해, 내피세포의 이주와 분화 등의 과정이 있으며 여기에는 다양한 촉진 및 억제 인자들이 관여한다.<sup>12,13</sup> 특히 vascular endothelial growth factor (VEGF)는 혈관 투과성 인자 (vascular permeability factor)로도 불리며, 혈관내피세포의 강력한 분열 유발인자로서 신생혈관형성에 가장 중요한 역할을 한다.<sup>14</sup> VEGF는 여러 종류의 종양세포에서 생성, 분비되며, 내피세포의 이주를 촉진시키고, 세포외 기질을 분해시키는 효소를 발현하는 작용을 한다.<sup>15</sup> 또 내피세포의 수명을 연장시켜 혈관 활성을 나타낸다고 한

다.<sup>16</sup> 혈관의 활성도를 나타내는 지표로 종양내에서 신생 혈관수 (microvessel count, MC)를 측정하여 VEGF의 발현과 연관성을 비교하기도 한다.<sup>17</sup>

상피성 난소종양은 난소의 대표적인 종양으로 미국이나 유럽에서 빈도가 많으며 우리나라에서도 평균수명이 길어지면서 점차 증가하고 있는 추세이다. 조직학적으로 장액성, 점액성, 자궁내막양, 투명세포, 이행성 세포 및 혼재세포종양 등 여러 종류가 있으나, 그 중 장액성과 점액성 종양이 가장 많다.<sup>18</sup> 조직학적 분류상 양성, 경계성 및 악성 종양으로 나뉘어지며, 악성의 경우 종양의 파급 정도에 따라서 FIGO 분류법에 의하여 병기를 I기에서 IV기까지 나눈다.<sup>19</sup>

본 연구에서는 난소의 장액성 종양 41예와 점액성 종양 50예를 대상으로 양성, 경계성 및 악성 종양에서 신생 혈관형성 유발인자인 VEGF의 발현과 종양내 신생혈관수 (microvessel count)의 발현도를 비교하고, 악성 종양에서의 발현도를 병기, 나이, 종양의 크기 등 임상 인자

들과 상관관계를 밝혀 예후 인자로서의 가능성을 조사하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구재료

연구 재료는 경북대학교병원에서 수술로 절제된 난소 조직 중 장액성 및 점액성 상피성 종양으로 진단된 증례 중 비교적 보존 상태가 양호한 파라핀 포매괴 91예를 실험대상으로 선정하였다. 연구 대상 환자들의 임상기록 및 병리 보고서를 검토하여 환자의 연령, 종양의 크기를 조사하였고 병기는 FIGO 분류법<sup>19</sup>에 따라 병기 I기에서 IV기까지 분류하였다. 조직학적 유형상 91예의 난소 종양 중 장액성 종양 41예, 점액성 종양 50예로 분류하였고, 장액성 종양은 양성 19예, 경계성 3예, 악성 19예였고, 점액성 종양은 양성 20예, 경계성 16예, 악성 14예였다. 임상병기는 FIGO 분류법에 따랐으며 경계성 종양을

Table 1. Histologic type and FIGO stage\* of serous and mucinous tumors of ovary

	Serous tumor(n=41)	Mucinous tumor(n=50)
Benign	29	20
Borderline malignancy	3	16
Malignant	19	14
FIGO Stage I	3	6
Stage II	0	0
Stage III	12	4
Stage IV	4	4

\* FIGO staging: excluding borderline malignancy

제외한 33예에서 I병기 9예, II병기 0예, III병기 16예, IV병기 8예였다.(Table 1)

상피성 난소종양 91예에서 환자의 나이는 18-81세였으며, 평균 나이는 장액성 선종은 35세 (범위: 27-80세), 장액성 경계성 종양은 44세 (28-62세), 장액성 암종은 55세 (37-72세)였으며, 점액성 선종은 39세 (18-76세), 점액성 경계성 종양은 44세 (19-81세), 점액성 암종은 43세 (21-64세)였다. 종양의 평균크기는 장액성 선종은 7cm (3.5-12cm), 장액성 경계성 종양은 14cm (8-22cm), 장액성 암종은 10cm (4.5-18cm)였으며, 점액성 선종은 11cm (4-35cm), 점액성 경계성 종양은 16cm (4-24 cm), 점액성 암종은 15cm (6-35cm)이었다.

### 2. 광학현미경 관찰

절제된 난소종양 조직을 10% 중성 포르말린에 고정하고, 파라핀에 포매한 후, hematoxylin - eosin 염색을 시행하여 광학현미경 관찰에서 종양세포의 형태학적 분류를 하여 장액성과 점액성 종양으로 나누고, 각각의 종양을 양성, 경계성 및 악성으로 분류하였다.

### 3. 면역조직화학적 염색

각 증례당 형태학적으로 가장 잘 보존된 파라핀 블록 한 개를 선택하여 4μm 두께로 박절하여 organosaline을 부착한 슬라이드 (probe-on plus slide, Fisher Scientific, USA)에 절편을 만들어 100% xylene으로 파

라핀을 제거한 후 100%, 90%, 및 75% 알콜로 재수화하였다. Microwave는 전자렌지를 이용하여 10mM citrate buffer (pH 6.0)를 750watt로 5분간 먼저 가온 후에 슬라이드를 넣고 5분간 2회 가온 처리하여 항원 표출후 20분간 실온에 방치하여 온도를 서서히 낮추었으며, 이어서 Tris buffered saline (이하 TBS, 50mM, pH 7.4)으로 세척한 후 0.3% 과산화수소수를 15분간 작용시킨 후 TBS로 3회 세척하였다. 조직내 비특이 항원을 차단하기 위해 normal horse serum에 30분간 반응시켰다. 일차 항체는 VEGF (Pharmingen, USA, 1:100), CD31 (DAKO, USA, 1:40)을 사용하였으며, chamber에 두고 4℃ 수조에서 하룻밤동안 반응을 시킨 후 TBS 완충액으로 3회 세척하였다. 이차 항체 (Vector Elite kit, Vector Laboratories, USA)를 30분간 반응시킨 후 ABC (avidin-biotin conjugate) reagent를 사용하여 실온에서 45분간 반응시켰다. TBS에 세척 후 Tris-HCl (pH 7.6) 완충용액에 세척한 후 diaminobenzidine tetrachloride (DAB, Sigma Chemicals, USA)로 2-3분간 도포하여 발색한 후 증류수에 수세하고 10% Mayer's hematoxylin으로 대조 염색한 후 봉입하여 슬라이드를 완성하였다.

#### 4. 면역조직화학적 염색의 평가

VEGF에 대한 면역조직화학적 염색의 평가는 종양세포의 일부분에서라도 세포질내에 분명히 갈색의 과립상으로 염색된 경우를 양성으로 판정하였다. 종양세포내에서 완전한 음성 반응을 0, 30% 미만의 종양세포에 약한 양성 반응을 보일 때 1, 30-70% 사이의 양성 반응을 2, 70% 이상의 양성 반응을 3으로 하였다. 단, 탐식세포에 의한 양성 반응은 조직학적 형태로 구별하였으며 종양의 괴사가 있는 부위는 판독하지 않았다.

#### 5. 종양내 미세혈관수 측정

신생혈관수의 측정은 Bosari 등<sup>20</sup>의 방법에 따라 세정맥 및 모세혈관만을 포함시켰으며, CD31 항원에 양성이며 인접 세포군과 명백하게 분리되는 한 개의 내피세포 혹은 내피세포군을 하나의 혈관으로 세었다. 내강을 가진 경우 적혈구를 8개 이상 포함하거나 근육층을 가지는 큰 혈관은 제외하였다. 각 증례에 대한 임상 및 병리학적 정보가 없는 상태에서 시행하였으며 염증이거나 괴사, 섬유화

가 심한 부위는 제외시켰다. 저배율 시야에서 탐색한 후 종양의 변연부 중 혈관이 가장 많은 부위를 200배 시야 (x20 objective and x10 ocular, Olympus BX 40 microscope, 0.74mm<sup>2</sup> per field)에서 3회 측정하여 그 평균치를 산출하여 대표치로 사용하였다.

#### 6. 통계분석

상피성 난소종양의 진행도와 신생혈관수 및 VEGF의 면역조직화학적 발현정도를 비교하기 위해서는 SPSS 9.0 for windows를 이용한 Kruskal-Wallis 검정법을 사용하였고, 각각 발현도의 상관관계 및 환자의 연령, 종양의 크기, 임상 병기와의 상관관계를 비교하기 위해서는 비모수적 방법인 Spearman test를 사용하였으며, 통계학적 유의성은  $p < 0.05$ 로 하였다.

### 결 과

#### 1. VEGF 면역조직화학적 염색의 발현정도

VEGF의 면역 염색에서 종양세포의 세포질에서 강하게 발현되며, 종양내 간질조직과 종양 주위의 난소에서도 발현되었다. VEGF에 대한 염색의 평가는 0에서 3등급으로 분류하였으며, 평균적으로 장액성 종양에서는 선종, 경계성, 암종에서 각각  $2.05 \pm 0.71$ ,  $2.33 \pm 0.58$ ,  $2.53 \pm 0.61$  이었으며, 점액성 종양에서는 선종, 경계성, 암종에서 각각  $1.40 \pm 0.68$ ,  $1.69 \pm 0.70$ ,  $2.14 \pm 0.86$  으로, 장액성과 점액성 모두에서 양성 종양보다 악성 종양에서 현저히 증가하였다. 통계학적으로는 장액성 종양은 의의가 없었으며, ( $p = 0.101$ ) 점액성 종양에서는 유의한 차이를 나타내었다. ( $p = 0.04$ ) (Fig. 1, 2)

#### 2. 신생혈관수의 측정

CD31항체를 이용하여 측정한 미세혈관수 (개/mm<sup>2</sup>)는 장액성 종양에서는 선종, 경계성, 암종에서 각각  $16.86 \pm 5.11$ ,  $26.43 \pm 3.41$ ,  $48.89 \pm 15.97$  이었으며, 점액성 종양에서는 각각  $21.96 \pm 6.70$ ,  $40.57 \pm 14.37$ ,  $45.59 \pm 14.69$  이었다. 미세혈관수는 장액성과 점액성 종양 모두에서 양성보다 악성 종양에서 현저히 증가하였으며, 통계학적으로 유의하였다. (장액성:  $p < 0.001$ , 점액성:  $p < 0.001$ ) (Table 2) (Fig. 3)

Fig. 1. Expression of VEGF in serous and mucinous tumors of ovary

Fig. 2. Strong positive immunohistochemical stain for VEGF in mucinous carcinoma(x200).

### 3. 신생혈관수와 VEGF 발현의 상관관계

장액성과 점액성 난소종양 모두에서 VEGF의 발현이 높은 종양에서 신생혈관수도 증가하였으며 통계학적 검증결과, 장액성 종양에서 미세혈관수와 VEGF 발현도와는 유의한 상관관계가 있었다.( $p=0.003$ )

### 4. 암종의 병기와 신생혈관수 및 VEGF 발현 정도의 상관관계

장액성과 점액성 암종 33예를 FIGO 분류법에 따라 I 병기에서 IV병기로 나누고, 각 병기에서 신생혈관수,

Fig. 3. Immunohistochemical stain for CD31 in serous adenocarcinoma(x200).

VEGF의 발현도를 비교하였다. 장액성 암종에서는 미세혈관수가 I병기에서  $44.44/\text{mm}^2$ , III병기에서  $52.14/\text{mm}^2$ , IV병기에서  $42.46/\text{mm}^2$ 으로 병기와 상관관계가 없었다. VEGF 발현도는 I병기에서 2.33, III병기에서 3.25, IV 병기에서 2.00이었으며, 임상병기와는 상관관계가 없었다.(Table 3)

또 임상인자로 수술당시 환자의 연령, 종양의 크기를 미세혈관수, VEGF에 대한 발현도와 비교하였을 때 통계학적 유의성이 없었다.( $p>0.05$ )

Table 2. Mean microvessel density in serous and mucinous tumors of ovary

Histologic type(n=91)	Mean microvessel density(/mm <sup>2</sup> )	range(/mm <sup>2</sup> )
Serous tumor(n=41)		
Benign	16.86	10.81-30.18
Borderline malignancy	26.43	22.52-28.83
Malignant	48.89	27.93-71.62
Mucinous tumor(n=41)		
Benign	21.96	10.36-31.53
Borderline malignancy	40.57	20.27-79.73
Malignant	45.59	24.32-80.63

Table 3. Microvessel count and VEGF expression according to the FIGO stage of serous and mucinous carcinomas.

	microvessel density	VEGF
Serous carcinoma		
Stage I	44.44	2.33
III	52.14	3.25
IV	42.46	2.00
Mucinous carcinoma		
Stage I	46.62	2.33
III	45.61	2.00
IV	44.08	1.75

## 고 찰

신생혈관형성은 종양세포의 성장을 촉진시키고, 전이에 중요한 역할을 한다. 신생혈관형성을 자극하는 인자 중 가장 중요한 VEGF는 여러 종양세포에서 생성, 분비되어 혈관내피세포의 분열유발과 종양주변 기질의 혈관 투과성 증가에 관여한다. VEGF는 VEGF121, VEGF165, VEGF189, VEGF206의 네 가지 형태가 있으며, 특히 VEGF121과 VEGF165가 난소조직에서는 우세하게 나타난다.<sup>21</sup> VEGF는 내피세포에서 플라스미노겐 활성화인자, 플라스미노겐 활성화인자 억제제, 간질의 콜라겐분해효소 및 혈액응고 활성화를 유도하며, 혈장 섬유소원의 혈장의 유출을 촉진시켜 종양의 기질내 섬유소 침착을 유도하며, 암세포, 섬유모세포, 혈관내피세포를 자극한다.<sup>17</sup> 따라서 종양의 진행 정도에 따라 VEGF의 발현에 많은 차이가 있을 것으로 기대되며 VEGF의 과발현은 난소 종양의 악성도와 연관성이 있을 것으로 생각된

다. 본 연구에서 VEGF 면역조직화학적 염색결과는 장액성과 점액성 종양 모두에서 종양의 악성도가 증가함에 따라 발현도가 높게 나타났다. Fujimoto 등<sup>21</sup>에 의하면 난소암에서 VEGF가 정상보다 유의하게 높았으나, 조직병리학적 형태나 임상적 병기에 따라서는 차이가 없었다고 하였다. Boss 등<sup>22</sup>은 난소 종양 환자의 혈청과 종양의 낭성액체에서 VEGF양을 정량한 결과 양성보다 악성에서 유의하게 높은 수치를 나타내었고, 특히 장액성 암종에서 더 높았다고 하였는데 이는 본 연구결과와 유사하였다. 그러나 종양의 병기와는 상관관계가 없었다.

종양내 미세혈관밀도를 측정하기 위한 내피세포 표식자인 CD31은 혈소판 내피세포 접착분자로서 세포간 접착에 관여하는 transmembrane 당단백질의 일종으로<sup>23,24</sup> 종양내 미세혈관을 나타내는 가장 민감한 표식자로 많이 이용된다. 내피세포를 나타내는 표식자로 CD34,<sup>25</sup> factor VIII-related antigen<sup>26</sup> 등이 있고 각각 장단점이 있으며, 본 연구에서는 가장 민감한 항체인 CD31 항체

를 사용하였다. 본 연구결과 미세혈관밀도는 장액성 종양의 양성, 경계성, 악성 종양에서 각각 16.86/㎢, 26.43/㎢, 48.89/㎢이었고, 점액성 종양의 양성, 경계성, 악성 종양에서는 21.96/㎢, 40.57/㎢, 45.59/㎢으로 악성도가 증가함에 따라 높게 나타났으며, 통계학적으로 유의성이 인정되었다. 그러나 병리조직학적 유형과 병기와는 상관관계가 없었다. 미세혈관수는 대체적으로 종양내보다 가장자리에서 높은 밀도로 관찰되었으며, 이는 신생혈관의 형성이 종양 세포의 성장에 필수적임을 시사하는 소견이다. 즉 혈관과 종양세포와의 거리가 멀수록 세포분열을 하는 종양세포의 수도 감소하게 된다. Darai 등<sup>27</sup>이 난소암에서 CD31에 대한 면역조직화학염색과 혈청학적 검사를 비교한 결과에 따르면 악성종양에서 발현도가 유의하게 높았으며, 예후와 관련성이 있다고 하였다. Orre 등<sup>28</sup>은 점액성 종양에서 장액성 종양보다 미세혈관밀도가 더 높다고 하였다. Hollingsworth 등<sup>29</sup>은 CD34를 이용하여 진행된 난소암에서 혈관형성을 연구한 결과, 신생혈관형성이 유용한 예후인자라고 하였다. 또한 Abulafia 등<sup>30</sup>은 신생혈관형성이 난소의 전이암에서도 독립적인 예후인자가 될 수 있으며, 수술전 혈청 CA125 수치와 관련성이 있다고 하였다. 본 연구에서 VEGF의 발현 정도와 미세혈관의 수를 비교하였을 때는 통계학적으로 유의한 상관관계가 있었다.

이상으로 난소의 상피성 종양에서 CD31 항체를 이용한 미세혈관수와 VEGF의 발현도를 비교한 결과 악성 종양에서 모두 높은 발현도를 나타내었으며, 특히 미세혈관수는 장액성과 점액성 종양 모두에서 악성도와 통계학적으로 유의한 상관관계가 있었다. 그러나 임상병기, 환자의 연령 및 종양의 크기와는 관계가 없었다. 그러나 본 연구에서 추적기간이 짧고, 중재가 제한적이어서 앞으로 환자의 생존율에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Folkman J. Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 1985; 43: 175-203.
2. Folkman J. Tumor angiogenesis. Therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 82-6.
3. Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol* 1992; 3: 65-71.
4. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 4-6.
5. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Eur J Cancer* 1996; 32: 2413-22.
6. Srivastava A, Laidler P, Hughes LE, Woodcock J, Shedden EJ. Neovascularization in human cutaneous melanoma: a quantitative morphological and Doppler ultrasound study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 1205-9.
7. Srivastava A, Laidler P, Davies RP, Horgan K, Hughes LE. The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness (0.76-4.0 mm thick) skin melanoma; a quantitative histological study. *Am J Pathol* 1988; 133: 419-23.
8. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324(1): 1-8.
9. Bosari S, Lee AKC, DeLellis RA, Wiley BD, Heatley GJ, Silverman ML. Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Hum Pathol* 1992; 23: 755-61.
10. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, Squartini F, Angeletti CA. Relation of neovascularization to metastasis of non-small-cell lung cancer. *Lancet* 1992; 340: 145-6.
11. Weidner N, Carrol PR, Flax J, Blunenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate cancer. *Am J Pathol* 1993; 143: 401-9.
12. Ausprunk DH, Folkman J. Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Microvasc Res* 1977; 14: 53-65.
13. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanism of the angiogenesis switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86: 353-64.
14. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HS. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219: 983-5.
15. Unemori EN, Ferrara N, Bauer EA, Amento EP. Vascular endothelial growth factor induced interstitial collagenase expression in human endothelial cells. *J Cell Physiol* 1992; 153: 557-62.
16. Jacques EN, Joan C, David JM, Peter JP. Vascular endothelial growth factor mediated angiogenesis is associated with enhanced endothelial cell survival and induction of bcl-2 expression. *Am J Pathol* 1999; 154: 375-84.
17. Weidner N. Intratumoral microvessel density as a

- prognostic factor in cancer. *Am J Pathol* 1995; 147: 9-19.
18. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. Armed forces institute of pathology Washington, D.C. Third Series Fascicle 23. 27-50.
  19. International Federation of Gynecology and Obstetrics Cancer Committee. Staging announcement. *Gynecol Oncol* 1986; 26: 383.
  20. Bosari S, Lee AK, Delellis RA, Wiley BD, Heatley GJ, Silverman ML. Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Hum Pathol* 1992; 23: 755-61.
  21. Fujimoto J, Sakaguchi H, Hirose R, Ichigo S, Tamaya T. Biologic implications of the expression of vascular endothelial growth factor subtypes in ovarian carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 2529-33.
  22. Boss EA, Massuger LFAG, Thomas CMG, Geurts-Moespot A, Boonstra H, Sweep CGJ. Vascular endothelial growth factor in ovarian cyst fluid. *Cancer* 2001; 91: 371-7.
  23. DeLisser HM, Newman PJ, Albelda SM. Molecular and functional aspects of PECAM-1/ CD31. *Immunol Today* 1994; 15: 490-5.
  24. Longacre TA, Rouse RV. CD31: a new marker for vascular neoplasia. *Adv Anat Pathol* 1994; 1: 16-20.
  25. Traweek ST, Kandalaft PL, Mehta P, Battifora H. The human hematopoietic progenitor cell antigen(CD34) in vascular neoplasia. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 25-31.
  26. Sahin AA, Sneige N, Ordonez GN, et al: Tumor angiogenesis detected by Ulex europaeus agglutinin I lectin(UEA1) and factor VIII immunostaining in node negative breast carcinoma treated by mastectomy: prediction of tumor recurrence. *Mod Pathol* 1993; 6: 19.
  27. Darai E, Bringuier AF, Walker-Combrouze F, Fauconnier A, Couvelard A, Reldmann G, Madelenat P, Scoazec JY. CD31 expression in benign, borderline, and malignant epithelial ovarian tumors: An immunohistochemical and serological analysis. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 122-7.
  28. Orre M, Lotfi-iri M, Mamers P, Rogers PAW. Increased microvessel density in mucinous compared with malignant serous and benign tumors of the ovary. *Br J Cancer* 1998; 77: 2204-7.
  29. Hollingsworth HC, Kohn EC, Steinberg SM, Rothenberg ML, Merino MJ. Tumor angiogenesis in advanced stage ovarian carcinoma. *Am J Pathol* 1995; 147: 33-41.
  30. Abulafia O, Triest WE, Shere DM. Angiogenesis in primary and metastatic epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 541-7.

## ■ 국문 초록 ■

종양의 신생혈관형성은 종양세포의 성장뿐 아니라 악성종양의 진행과 전이과정에 중요한 역할을 하며, 관여하는 인자들은 종양의 재발이나 예후를 예측할 수 있는 지표로 이용되고 있다.

본 연구에서는 난소의 장액성 종양 41예와 점액성 종양 50예를 대상으로 면역조직화학적 염색을 이용하여 신생혈관형성 유발인자인 VEGF의 발현과 CD31에 대한 항체를 이용한 종양내 신생혈관수 (microvessel count)의 발현도를 분석 비교하고, 악성 종양에서의 발현도와 병기, 나이, 종양의 크기 등 임상 인자들과의 상관관계를 밝혀 예후 인자로서의 가능성을 조사하고자 하였다. 장액성종양은 양성 19예, 경계성 3예, 악성19예였고, 점액성 종양은 양성 20예, 경계성16예, 악성14예였다.

장액성, 점액성 모두에서 양성이나 경계성종양보다 악성종양에서 미세혈관수, VEGF의 발현이 의미있게 증가되었으며, VEGF의 발현이 높은 종양에서 신생혈관수도 증가하였으며, 통계학적 유의한 상관관계가 있었다. 그러나, 임상병기, 종양크기, 환자의 연령과는 통계학적 유의성이 없었다.

결론적으로 신생혈관수, VEGF발현도는 장액성, 점액성종양에서 양성보다 악성에서 높게 발현되었으며, 이는 종양진행의 유용한 지표이다. 그러나, 예후인자로서의 중요성이 아직 확실히 확립되지 않았으며, 생존률의 장기적인 추적이 필요할 것으로 사료된다.

**중심단어 :** 신생혈관형성, 미세혈관수, VEGF, 장액성 난소종양, 점액성 난소종양