

## 유방암에서 종양맥관형성이 예후에 미치는 영향

한림대학교 의과대학 외과학교실 및 병리학교실\*

김이수 · 김규현 · 강형길 · 박혜림 · 손진희 · 김동건 · 김 성 · 최창식 · 이봉화

= Abstract =

### Prognostic Significance of Tumor Angiogenesis in Breast Cancer

Lee Su Kim, M.D., Gyu Hun Kim, M.D., Hyung Kil Kang, M.D.,  
Hye Rim Park, M.D.\*, Jin Hee Son, M.D.\*, Dong Kun Kim, M.D.,  
Sung Kim, M.D., Chang Sig Choi, M.D. and Bong Hwa Lee, M.D.

*Department of Surgery and Pathology\*, College of Medicine, Hallym University*

The well-known prognostic factors for breast cancer, such as axillary lymph node status, do not always account for the exact outcome. The development of other accurate prognostic factors would help in assessing high risk for recurrence and death. Recently, much experimental evidence has accumulated showing that tumor growth and metastasis are dependent on tumor angiogenesis. To investigate the status of angiogenesis in breast cancer, we counted the microvessel density (MVD) of breast cancer tissues, which were stained with anti-CD34 antibody, as a measure of tumor angiogenesis. We classified 43 breast-cancer patients into 22 with low MVD ( $<47/200\times PF$ ) and 21 with high MVD ( $\geq 47/200\times PF$ ). We estimated the correlations between the MVD and other established prognostic factors. We also calculated survivals based on MVD. The MVD was in the range between 10 and 93 (mean $\pm$ SD=46.9 $\pm$ 21.7). The positive rate of lymph-node metastasis in high-MVD patients was 32.6%, which was higher than the 23.3% for low-MVD patients. We found a significant correlation between MVD and histologic grade ( $p=0.037$ ), but could not find any significant correlation between MVD and menopausal status, tumor size, nuclear grade, estrogen receptor, or progesterone receptor. Retrospectively, the receptor status of estrogen and of progesterone had significant impacts on survival (ER:  $p=0.0001$ , PR:  $p=0.0001$ ). The 4-year disease-free survival rate of high-MVD patients was 56.6 $\pm$ 12.5%, and that of low-MVD patients was 69.0 $\pm$ 10.8% ( $p=0.449$ ). The 4-year overall survival rate of high-MVD patients was 71.1 $\pm$ 11.1%, and that of low-MVD patients was 74.1 $\pm$ 12.2% ( $p=0.449$ ). In conclusion, the determination of MVD in breast cancer tissue may be useful as a prognostic factor, but it is necessary to investigate the MVD in a large number of patients before this conclusion can be stated with certainty. (*Journal of Korean Breast Cancer Society* 1999;2:199~210)

**Key Words:** Breast cancer, Angiogenesis, Prognostic factor, Microvessel density (MVD)

## 서 론

유방암은 서구의 여성에서 가장 흔한 악성종양이며<sup>7)</sup>, 그 빈도도 점점 증가되고 있다<sup>26,27)</sup>. 미국에서는 1988년 이후부터 40-55세 사이의 여성에서 심장질환을 앞질러 제1위의 사망원인이 되었다<sup>25)</sup>. 우리나라에서도 1980년에는 여성암의 9.3%(자궁암; 28.3%)를 차지하였으나 1993년에는 12.3%(자궁암; 22.3%)로 증가하였으며<sup>1)</sup>, 따라서 우리 나라에서도 유방암에 대한 인식을 달리하여 한국인 유방암에 대한 연구를 집중적으로 하여야 할 것으로 생각된다. 모든 고형암에서 조기에 치료하면 치료성적이 좋아지는데, 특히 유방암을 조기에 치료하면 10년 생존율이 75%를 넘는 것으로 보고되고 있으며<sup>33)</sup>, 따라서 유방암을 조기에 진단하여 치료하는 것이 급선무일 것이다. 그러나 조기 유방암에서 일찍 치료하여도 25% 정도에서 암이 재발하거나 원격전이를 일으켜 사망하게 된다<sup>29)</sup>. 이러한 이유로 조기에 유방암의 예후를 판정하여 필요하다면 전신보조 항암요법을 시행하여 생존율을 증가시킬 수 있기 때문에<sup>17)</sup> 유방암의 예후를 정확히 알려줄 수 있는 예후인자를 알아내기 위하여 많은 연구를 진행하고 있다. 현재 액와 림프절 상태가 가장 중요한 예후인자로 인정되고 있으나, 이것으로 유방암 환자의 결과를 완전히 설명할 수 없기 때문에 더 정확한 예후인자를 발견하려고 노력하고 있다. 지금까지 알려진 예후인자로서는 암의 크기, 액와 림프절 전이, 세포의 조직학적 형태의 분화도, 에스트로겐 및 프로게스테론 수용기, 폐경기 상태 등이 있다<sup>2,8,31)</sup>. 그외에 여러 가지 최근에 개발된 예후인자들이 있으나 이러한 인자들이 독립적으로 예후를 예측할 수 있는 지에 대해서는 아직 논란의 소지가 많다. 이에 더 정확한 예후인자를 개발하던 중 암의 성장과 전이에 신생혈관화가 필요하다는 사실을 알게되었으며<sup>5,10,39)</sup>, 유방암 조직 내의 신생혈관의 정도를 측정하는 방법으로서의 종양맥관형성정도가 암의 전이와 통계학적으로 유의한 상관관계가 있는 것으로 나타났다<sup>6,16,18,30,40)</sup>. 이에 저자들은 1985년부터 1993년까지 한강성심병원 일반외과에서 수술한 96예 중 환자의 추적검사가 가능했던

43예의 유방암 환자를 대상으로 CD34 항체를 사용한 면역조직화학 염색법을 이용하여 암의 전이와 밀접한 관계가 있다는 신생혈관 정도를 알아내어 미세혈관 밀도와 기존 예후인자들과의 관계를 알아보고, 미세혈관 밀도와 생존율을 분석하고 아울러 기존의 예후인자들과 생존율도 분석하여 예후 및 재발의 지표로서 미세혈관 밀도가 독립적인 가치가 있는지를 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

본 연구는 1985년 1월부터 1993년 12월까지 한림대학교 한강성심병원 일반외과에서 유방암으로 수술한 96예 중 남자 환자 1명은 제외하고, 파라핀 블록의 보존상태가 좋고 임상기록과 추적결과의 검토가 가능하였던 43예를 대상으로 하였다.

### 2. 연구 방법

#### 1) 임상병리학적 분석

환자의 임상기록지 및 병리보고서를 검토하여 환자의 연령, 폐경기 상태, 종양의 크기, 액와 림프절 전이 유무, 에스트로겐 및 프로게스테론 수용기, 재발여부, 생존기간 등을 조사하였고, H&E 슬라이드로 조직학적 유형을 재검토한 후 통상적인 침윤성 관상피암만을 선정하여 조직학적 등급(Bloom-Richardson 분류)과 핵 등급(Black 분류)을 결정하였다.

#### 2) 면역조직화학염색

CD34에 대한 항체는 미리 희석된 단클론성 항체인 anti-HPCA-1 (anti-CD34, QBEND10 clone, Immunotech, Marseille, France)를 사용하였고 통상적인 streptavidin-biotin immunoperoxidase법을 이용한 LSAB kit (DAKO, Carpinteria, CA)를 이용하여 염색하였다. 음성 대조로는 일차 항체를 제외하고 염색하였고, 내적 양성 대조로 혈관 내피세포의 염색성을 사용하였다.

#### 3) 종양 맥관형성 판정

종양 내 신생혈관 형성도는 미세혈관 밀도(mi-

crovessel density, MVD)로 표현하였는데, CD34에 대한 면역조직 화학염색을 시행한 슬라이드로, 종양 내에서 가장 신생혈관의 형성이 활발한 부위를 선택하여 현미경하 200배 시야에서 개개의 미세혈관의 숫자를 세어 표시하였다. CD34에 대한 뚜렷한 갈색의 염색성을 가진 내피세포가 주변의 미세혈관, 종양 세포, 혹은 다른 결체조직 성분과 뚜렷이 구분되는 경우를 하나의 미세혈관으로 간주하였다(Fig. 3, 4).

#### 4) 통계학적 분석

미세혈관 밀도(MVD)는 43예를 모두 측정한 후 평균을 구하여 평균치를 기준으로 하여 미세혈관 밀도(MVD)가 높은군과 낮은군으로 구분하여 분석하였고, 통계학적 처리는 SAS 통계프로그램을 이용하여 알려진 다른 예후인자들과의 상관관계는 chi-square법으로 검증하였고 재발무생존율과 전체 생존율은 Kaplan-Meier 방법을 사용하였으며 Logrank 법으로 검증하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 임상병리학적 분석

전체 환자의 임상적 및 병리학적 결과를 다음과 같이 나열하였다(Table 1).

#### 1) 연령분포

29세부터 79세까지 분포하였으며 평균연령은 49.5세였다.

#### 2) 폐경기 상태

폐경전기(premenopausal period)가 13예(30.2%), 폐경주위기(perimenopausal period)가 8예(18.6%), 폐경후기(postmenopausal period)가 22예(51.2%)로 폐경주위기 및 폐경후기가 대부분을 차지하였다. 여기서 폐경전기는 월경이 계속되던가 혹은 자연폐경 후 1년 미만 경과한 기간이며, 폐경주위기는 자연폐경 및 난소절제술 후 1년에서 5년 이내 경과한 기간이며, 폐경후기는 자연폐경 및 난소절제술 후 5년이상이 경과된 환자로 정의하였다.

#### 3) 병리 소견

침윤성관상피암이 34예(79.1%)로 대부분을 차지하였으며, 점액성암이 4예(9.3%), 침윤성 소엽상피암이 2예(4.6%), 수질성암이 2예(4.6%), 관상피내암이 1예(2.4%)였다.

#### 4) 종양의 크기

T1이 6예(14.0%), T2가 27예(62.8%), T3가 10예(23.2%)로 평균크기는 3.9 cm였다.

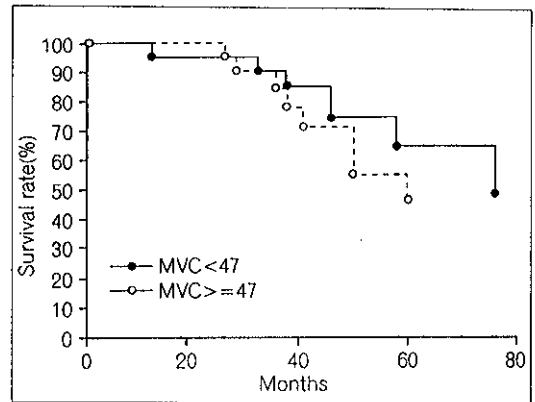


Fig. 1. Overall survival according to tumor angiogenesis status.

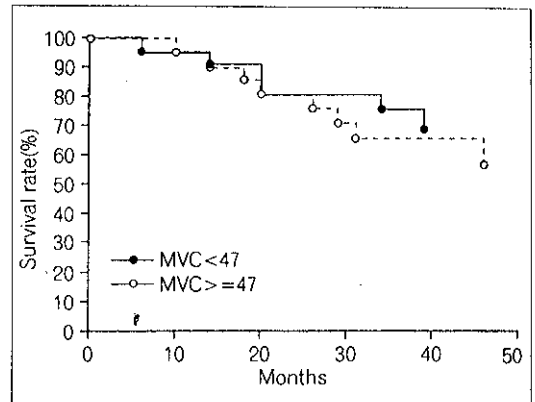


Fig. 2. Relapse free survival according to tumor angiogenesis status.

Table 1. Clinicopathologic Characteristics of the Patients

Characteristic	No. of cases	%
Total eligible	43	100
Age, years		
Mean	49.5	
Range	29-79	
Menopausal status		
Pre-	13	30.2
Peri-	8	18.6
Post-	22	51.2
Histologic type		
Invasive ductal	34	79.1
Mucinous	4	9.3
Invasive lobular	2	4.6
Medullary	2	4.6
DCIS	1	2.3
Tumor size (AJCC-TNM classification)		
T1	6	14.0
T2	27	62.8
T3	10	23.2
Histologic grade (B-R)		
I	5	14.7
II	24	70.6
III	5	14.7
Nuclear grade (Black)		
1	9	26.5
2	24	70.6
3	1	2.9
Estrogen receptor		
+	31	72.1
-	12	27.9
Progesterone receptor		
+	30	69.8
-	13	30.2
Lymph node metastasis		
-	19	44.2
+	24	55.8

B-R: Bloom-Richardson grade.

하였다.

5) 침윤성 관상피암의 조직학적등급(Histologic grade; Bloom-Richardson system)  
 grade I이 5예(14.7%), grade II가 24예(70.6%), grade III가 5예(14.7%)로 grade II가 대부분을 차지

6) 침윤성 관상피암의 핵등급(Nuclear grade; Black system)  
 grade 1이 9예(26.5%), grade 2가 24예(70.6%),

grade 3가 1예(2.9%)로 grade 2가 대부분을 차지하였다.

#### 7) 에스트로겐 수용기

31예(72.1%)에서 양성을 나타냈으며 12예(27.9%)에서 음성을 나타냈다.

#### 8) 프로게스테론 수용기

30예(69.8%)에서 양성을 나타냈으며 13예(30.2%)에서 음성을 나타냈다.

#### 9) 액와림프절 전이

19예(44.2%)에서는 전이가 없었고 24예(55.8%)에서는 전이가 있었다.

### 2. 모든 대상환자의 임상적 결과

최소 14개월에서부터 최대 129개월까지 관찰하였으며(평균 49.1개월), 관찰기간 중 14예(32.6%)에서

재발하였으며 29예(67.4%)에서는 재발이 관찰되지 않았고 사망은 14예(32.6%)에서 나타났다. 4년 재발무 생존율은  $61.8 \pm 8.7\%$ 였고 4년 전체 생존율은  $73.0 \pm 8.0\%$ 였다(Table 2).

### 3. 기존 예후인자들과 생존율 분석

폐경기 상태는 폐경전기, 폐경주위기, 폐경후기의 3 군간에 전체 생존율과 재발무 생존율에서 유의한 차이가 없었으며, 종양의 크기는 T1, T2, T3 군간에 전체 생존율과 재발무 생존율에서 유의한 차이가 없었다. 침윤성 관상피암의 조직학적 등급(Histologic grade; Bloom-Richardson system)은 grade I, II, III 군간에 전체 생존율과 재발무 생존율에서 유의한 차이를 보이지 않았으며, 침윤성 관상피암의 핵 등급(Nuclear grade; Black system)은 grade 1, 2, 3군간에 전체 생존율과 재발무 생존율에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 에스트로겐 수용기에서 양성과 음성인 두 군간의 전체 생존율( $p=0.0001$ )과 재발무 생존율( $p=0.0001$ )은 유의한 차이를 보였으며, 프로게스테

Table 2. Clinical Outcomes of the Total Patient Population

	No. of Events	%
OS follow-up, months		
Median		40
Range		14-129
Death		
Total	14	
From progression	13	92.8
From other causes	1	7.2
RFS follow-up, months		
Median		38
Range		14-129
Recurrence		
Total	14	
Sites*		
Soft tissues	5	35.7
Bone	8	57.1
Viscera	1	7.2

\* Predominant site was the most unfavorable in those patients with two or more metastatic sites.

OS: overall survival.

RFS: relapse free survival.

론 수용기에서도 양성파 음성의 두 군간에 전체 생존율( $p=0.0001$ )과 재발무 생존율( $p=0.0001$ )은 유의한 차이를 보였다. 그리고 액와 림프절 전이에서 음성파 양성파의 두 군간에 전체 생존율에서는 유의한 차이를 보였으나( $p=0.0148$ ), 재발무 생존율에서는 한계(marginally) 차이를 보였으나 유의한 차이를 보이지는 않았다( $p=0.0656$ )(Table 3).

#### 4. 미세혈관 밀도와 기존 예후인자들과의 관계

미세혈관 수(microvessel count)는 최저 10개에서 최고 93개까지 분포되었으며 미세혈관 수의 평균은 46.9개였다. 이 평균치를 기준으로 미세혈관 수가 47

개 미만인 경우는 22예(51%), 47개 이상인 경우는 21예(49%)였다. 미세혈관 수가 47개 미만인 군과 47개 이상인 군과 기존 예후인자들을 분석한 결과, 조직학적 등급에서는 통계학적으로 유의한 차이를 보였으나( $p=0.037$ ), 폐경기 상태, 종양의 크기, 핵 등급, 에스트로겐 수용기, 프로게스테론 수용기, 액와 림프절 전이와는 통계학적으로 유의한 상관관계가 없었다(Table 4).

#### 5. 미세혈관 밀도와 생존율 분석

미세혈관 수에 따른 4년 전체 생존율은 47개 미만 군에서는  $74.1 \pm 12.2\%$ 였고 47개 이상 군에서는 71.1

Table 3. Comparison between Established Prognostic Factors and Survival (n=43)

Clinicopathological factors	Overall Survival (p value)	Relapse Free Survival (p value)
Menopausal status	NS	NS
Pre-		
Peri-		
Post-		
Tumor size (AJCC-TNM classification)	NS	NS
T1		
T2		
T3		
Histologic grade (B-R)	NS	NS
I		
II		
III		
Nuclear grade (Black)	NS	NS
1		
2		
3		
Estrogen receptor	0.0001	0.0001
Positive		
Negative		
Progesterone receptor	0.0001	0.0001
Positive		
Negative		
Lymph Node Metastasis	0.0148	NS
Positive		
Negative		

B-R: Bloom-Richardson grade.

NS: statistically not significant between groups.

**Table 4.** Correlation between Tumor Angiogenesis and Established Prognostic Factors (n=43)

Clinicopathologic factors	MVC<47 (%)	MVC≥47 (%)	p value
Menopausal status			NS
Pre-	7 (16.2)	6 (13.9)	
Peri-	3 ( 6.9)	5 (11.6)	
Post-	12 (27.9)	10 (23.3)	
Tumor size (cm)			NS
<2	4 ( 9.3)	2 ( 4.6)	
2~5	12 (27.9)	15 (34.8)	
>5	6 (13.9)	4 ( 9.3)	
Histologic grade (B-R)			0.037
I	2 ( 5.8)	3 ( 8.8)	
II	9 (26.5)	15 (44.1)	
III	5 (14.7)	0 ( 0)	
Nuclear grade (Black)			NS
1	6 (17.6)	3 ( 8.8)	
2	10 (29.4)	14 (41.2)	
3	0 ( 0 )	1 ( 2.9)	
Estrogen receptor			NS
Positive	15 (34.8)	16 (37.2)	
Negative	7 (16.3)	5 (11.6)	
Progesterone receptor			NS
Positive	15 (34.8)	15 (34.8)	
Negative	7 (16.3)	6 (13.9)	
Lymph Node Metastasis			NS
Negative	12 (27.9)	7 (16.3)	
Positive	10 (23.3)	14 (32.6)	

MVC: Microvessel count.

B-R: Bloom-Richardson system.

NS: statistically not significant between groups.

±11.1% 였으며(p=0.449), 4년 재발무 생존율은 47개 미만 군은 69.0±10.8%였고 47개 이상 군은 56.6±12.5%였다(p=0.449). 47개 미만 군에서 4년 전체 생존율과 4년 재발무 생존율 이 모두 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 5, Fig. 1, 2).

## 고 안

우리 나라도 여러분야에서 고도성장이 일어나면서 질병의 양상도 변화하고 있다. 과거에는 감염성 질환이 주종을 이루어 국민 건강을 위협하였으나 작금에는 암이나 순환기계 질환이 주요 원인으로 대두

**Table 5.** Comparison between Tumor Angiogenesis and Survival

Tumor angiogenesis	4OS (%)	4RFS (%)
MVD<47	74.1±12.2	69.0±10.8
MVD≥47	71.1±11.1	56.5±12.5

MVD: Microvessel density.

OS: Overall survival.

RFS: Relapse free survival.

되고 있다. 특히 여성암 중 후진국형인 자궁암 및 위암은 감소하고 있으나 유방암은 꾸준히 증가되고 있으며<sup>1)</sup>, 점차 그 간격이 줄어들 것으로 생각된다. 이

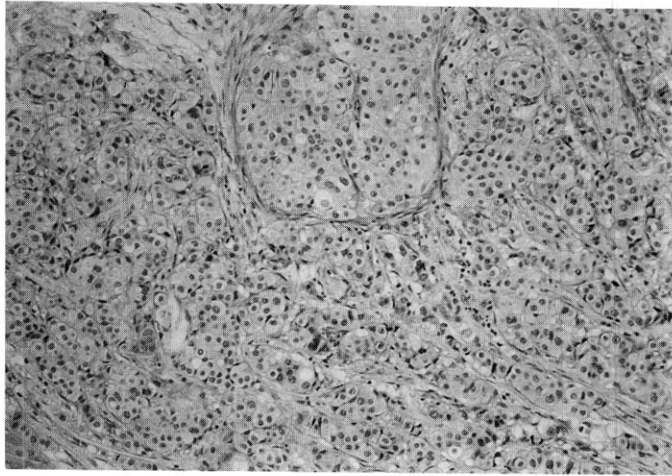


Fig. 3. Case with MVC 10 reveals solid growth of tumor cells with poor angiogenesis (ABC for CD34,  $\times 100$ ).

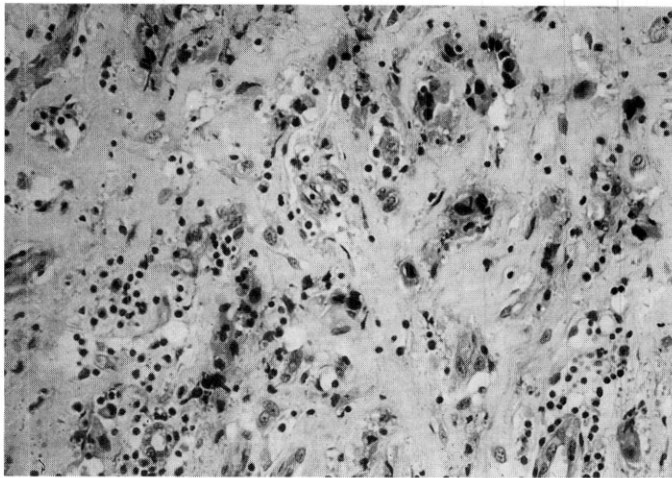


Fig. 4. Case with MVC 57 reveals proliferation of small blood vessels in the intratumoral stroma.(ABC for CD34,  $\times 200$ ).

에 우리 나라도 한국인의 특성에 맞는 유방암 연구 계획을 수립하여 국민 건강에 일조를 하여야 할 것이다. 지금까지 유방암의 치료를 위하여 수술요법, 화학요법, 방사선요법, 호르몬요법, 면역요법 등의 많은 치료방법이 동원되었으나 오히려 유방암의 예후는 이러한 치료법보다는 병기에 따라 많은 차이를 보였으며 따라서 유방암의 예후를 보다 빨리 판정하여 이에 대처하는 것이 유방암 치료의 성적을 올릴 수 있는 최상의 방법인 것이다. 지금까지 여러 가지

예후 인자들이 개발되었으며 액와 림프절 전이 상태가 가장 중요한 예후 인자로 사용되어 왔으나, 다양한 유방암의 결과를 완전히 설명할 수 없었다<sup>42)</sup>. 특히 액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자 중 약 25%에서 재발 및 전이를 일으켜 사망에 이르게 한다<sup>29)</sup>. 이런 재발의 위험이 높은 고위험군을 정확히 찾아내어 근치적 수술 후 보조적 요법인 전신 항암요법과 방사선요법 등을 실시하여 생존율을 증가시킬 필요가 있다<sup>17)</sup>. 그러나 전신 항암요법이나 방사선요법



등은 많은 부작용이 수반되기 때문에 고위험군과 저위험군을 정확히 구별해 줄 수 있는 예후 인자의 개발이 필수적으로 대두되게 되었다<sup>3)</sup>. 종양이 2 mm 이상 커지려면 새로운 미세혈관이 필요하며<sup>11)</sup>, 종양이 커지면서 전이의 기회도 증가하는 것으로 나타났으며 따라서 이러한 맥관형성이 암세포의 전이에 상당한 역할을 하는 것으로 보고되었다<sup>40)</sup>. 전이는 다단계의 과정을 거치는데 암세포가 원발암종의 신생혈관대로 들어가고 혈액순환에서 살아남은 암세포가 표적장기의 미세혈관에 부착하고 이 혈관을 뚫고 나와 표적장기에서 증식하게 된다<sup>5,10,19,21,22,39,40,43)</sup>. 그러나 다행히도 혈관대로 들어온 암세포의 0.01% 미만만이 살아남아 표적장기의 미세혈관에 부착되고<sup>28)</sup>, 원발암종에 맥관형성이 되기 전에는 암세포가 혈액순환 내로 들어가는 일은 거의 없으며<sup>5,10,20,21,39,40,43)</sup>, 미세전이도 암세포들이 맥관형성이 되어 발견되어 질 수 있는 정도의 크기가 되어야 일어난다는 사실을 알게되어 맥관형성이 전이를 일으키는 과정의 시작과 끝에 모두 필요한 것으로 나타났다<sup>5,10,19,21-23,39,40,43)</sup>. 그리고 맥관형성이 된 전이 암세포도 성공적인 전이가 되기 위해서는 많은 장애물들을 극복하여야 한다. 이러한 관점에서 볼 때 맥관형성을 측정하는 미세혈관의 형성정도는 종양의 악성도, 전이상태, 그리고 생존율에도 관계가 깊을 것으로 생각된다. Weidner 등<sup>40)</sup>은 처음으로 유방암의 미세혈관 온점(hot spot) 내의 종양내 미세혈관의 갯수가 전이와 밀접한 관계가 있다는 것을 보였다. 그후 2년 동안 6개의 보고들이 인간의 유방암에서 종양맥관형성(tumor angiogenesis) 측정이 중요한 예후인자라는 사실을 증명하였다<sup>6,12,16,32,35,42)</sup>. 마찬가지로 종양 내 미세혈관 밀도(MVD)가 비소세포 폐암<sup>24)</sup>, 전립선암<sup>4,36,41)</sup>과 두경부 편평상피암<sup>13)</sup>에서도 예후인자로 보고 되었다. 그러나 이러한 결과를 부정하는 연구 결과도 발표되고 있다. 최근 2개의 논문이 보고되었는데, 그중 하나는 액와 림프절 전이가 없는 유방암을 대상으로 하여 연구한 결과 종양 내 미세혈관 밀도가 재발무 생존율과 전체 생존율에서 통계학적으로 아무런 관련이 없다는 것이며<sup>34)</sup>, 다른 하나의 보고도 생존율에 아무런 통계학적 의미가 없는 것으로 발표되었다<sup>15)</sup>. 아울러 종양맥관형성 정도를 판정하는데 여러 가지

문제점들이 대두되고 있다. 최상의 미세혈관 수의 기준치(optimum cut-off value)를 얼마로 할지의 문제, 면역조직염색법의 주관성을 얼마나 객관화 시키느냐의 문제, 어떠한 혈관 특이 항체를 사용하여야 좋을지의 문제 등 해결해야 할 문제점이 많다. 미세혈관 수의 기준치를 생존율이 의

위의 연구 결과로 보아 종양내 미세혈관 수가 한국인 유방암에서 새로운 예후 지표로 사용될 수 있을 가능성을 제공한 것으로 생각되며 대단위의 연구 결과가 나올 때 까지는 결론을 내리기는 어려우나, 특히 액와 림프절에 전이가 없는 경우에 부가적인 화학요법 및 방사선요법을 시행하는 지침으로 가능할 것이며 비슷한 많은 연구 결과가 나올 때 까지는 기존의 예후 인자와 더불어 사용하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

## 결론

1985년 1월부터 1993년 12월까지 한림대학교 한강성심병원 외과에서 유방암으로 수술한 96에 중 파라핀 블록의 보존 상태가 좋고 임상 기록과 추적 결과의 검토가 가능하였던 43예를 대상으로 임상적 분석을 실시하였으며, 면역조직화학염색으로 종양 신생혈관의 정도를 미세혈관 밀도로 분석하여 독자적인 예후 인자로서의 가치, 기존의 예후 인자들과의 상관관계 및 생존율 분석을 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 환자들은 최소 14개월에서부터 최대 129개월까지 관찰하였으며, 평균 관찰기간은 49.1개월이었으며, 관찰기간 중 14예(32.6%)에서 재발하였고 29예(67.4%)에서는 재발이 관찰되지 않았으며 사망은 14예(32.6%)에서 나타났다. 4년 재발무 생존율은  $61.8 \pm 8.7\%$ 였고, 4년 전체 생존율은  $73.0 \pm 8.0\%$ 였다.

2) 기존의 예후인자들과 생존율을 분석하여 본 결과 폐경기 상태, 종양의 크기, 조직학적 등급, 핵등급에서는 전체 생존율과 재발무 생존율에서 통계학적으로 유의한 상관관계가 없었으나 에스트로겐 및 프로게스테론 수용기에서는 각각 양성과 음성군간에 유의한 차이를 보였으며(ER:  $p=0.0001$ , PR:  $p=0.0001$ ), 액와 림프절 전이에서 음성과 양성군의 두

군간에 전체 생존율에서는 유의한 차이를 보였으나 ( $p=0.0148$ ) 재발부 생존율에서는 유의한 차이를 보이지 않았으나 한계(marginally) 차이를 보였다( $p=0.0656$ ).

3) 미세혈관 밀도와 기존 예후인자들과의 관계를 분석하였다. 미세혈관 수는 최저 10개에서 최고 93개 까지 분포되었으며 미세혈관 수의 평균치는 46.9개였다. 이 평균치를 기준으로 미세혈관수가 47개 미만인 22예(51%)와 47개 이상인 21예(49%)로 나누어 분석한 결과, 조직학적 등급과는 통계학적으로 유의한 상관관계가 있었으나( $p=0.037$ ), 기존의 다른 예후인자들과는 통계학적으로 유의한 상관관계가 없었다. 그러나 미세혈관 수가 47개 이상인 군에서 액와 림프절 전이가 2배 높게 나타났다.

4) 미세혈관 밀도와 생존율을 분석한 결과, 4년 전체 생존율은 47개 미만 군에서  $74.1 \pm 12.2\%$  였고 47개 이상 군에서는  $71.1 \pm 11.1\%$  였으며( $p=0.449$ ), 4년 재발부 생존율은 47개 미만 군은  $69.0 \pm 10.8\%$  였고 47개 이상 군은  $56.6 \pm 12.5\%$  였다( $p=0.449$ ). 47개 미만 군에서 4년 전체 생존율과 4년 재발부 생존율이 모두 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

위의 결과로 보아 미세혈관 수는 한국인 유방암에서도 새로운 예후 지표로 사용될 가능성이 있을 것으로 생각될 수 있으나 단독 보다는 이미 알려진 예후 인자들과 더불어 사용하면 유방암 환자의 예후 판정에 일익을 담당할 수 있을 것으로 생각된다. 아울러 향후 미세혈관 수와 유방암의 예후와의 관계가 확실해 지도록 대규모 연구가 요망된다.

## 참 고 문 헌

- 1) 보건복지부: 한국인 암등록 조사자료 분석 보고서. 보건복지부, 1994
- 2) 심강섭, 박정수, 민진식, 이경식: 암환자의 치료성적에 미치는 예후인자에 관한 연구. 대한외과학회지 40(6):716, 1991
- 3) 이은숙, 강승모, 정기훈, 배정원, 김선한, 구범환, 김철환: 유방암에서 nm23 단백 발현과 중앙 신생혈관 형성의 예후 인자로서의 가치. 대한외과학회지 52(2):

168, 1997

- 4) Bigler SA, Brawer MK, Deering RE: Neovascularization in carcinoma of the prostate: A quantitative morphometric study. Mod Pathol 5:50a, 1992
- 5) Blood CH, Zetter BR: Tumor interactions with the vasculature: Angiogenesis and tumor metastasis. Biochem Biophys Acta 1032:89, 1990
- 6) Bosari S, Lee AK, DeLellis RA, Wiley BD, Heatly GH, Silverman ML: Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. Hum Pathol 23:755, 1992
- 7) Boring CC, Squires TS, Tong T: Cancer statistics, 1992. CA Cancer J Clin 42:19, 1992
- 8) Carter CL, Allen C, Henson DE: Relationship of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 63:181, 1989
- 9) De Young BR, Wick MR, Fitzgibbon JF, Sirgi KE, Swanson PE: CD31: An immunospecific marker for endothelial differentiation in human neoplasm. Appl Immunohistochem 1:97, 1993
- 10) Folkman J: What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? J Natl Cancer Inst 82:4, 1990
- 11) Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D: Introduction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. Nature 339:58, 1989
- 12) Fox SB, Leek RD, Smith K: Tumor angiogenesis in node-negative breast carcinomas-Relationship to epidermal growth factor receptor, estrogen receptor, and survival. Breast Cancer Res Treatment 29:109, 1994
- 13) Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, Maluta S, Boracchi P, Testolin A, Pozza F, Folkman J: Intratumoral microvessel density and p53 protein: Correlation with metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. Int J Cancer 55:739, 1993
- 14) Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, Maluta S, Palma PD, Caffo O, Barbareschi M, Boracchi P, Marubini E, Pozza F: Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. J Clin Oncol

- 12(3):454, 1994
- 15) Hall NR, Fish DE, Hunt N, Goldin RD, Guillou PJ, Monson JRT: Is the relationship between angiogenesis and metastasis in breast cancer real? *Surg Oncol* 1:223, 1992
- 16) Horak E, Leek R, Klenk N, LeJeune S, Smith K, Stuart N, Greenall M, Stepniowska K, Harris AL: Angiogenesis, assessed by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies, as indicator of node metastases and survival in breast cancer. *Lancet* 340:1120, 1992
- 17) Harris DT: Adjuvant systemic therapy for breast cancer. *Seminars in oncology* 22:553, 1995
- 18) Kaldjian E, Jin L, Lloyd R: Immunohistochemical analysis of breast carcinomas: Correlation of estrogen and progesterone receptors, proliferative activity, tumor vascularity, and lymph node metastasis. *Mod Pathol* 5:14a, 1992
- 19) Kandel J, Bossy-Wetzel E, Radvanyi F: Neovascularization is associated with a switch to the export of bFGF in the multistep development of fibroadenoma. *Cell* 66:1095, 1991
- 20) Kerbel RS, Waghorne C, Korczak B: Clonal dominance of primary tumours by metastatic cells: Genetic analysis and biological implications. *Cancer Surv* 7:597, 1988
- 21) Liotta LA, Stracke ML: Tumor invasion and metastases: Biochemical mechanisms. *Cancer Treat Res* 40:223, 1988
- 22) Liotta LA, Kleinerman J, Saidel MG: Quantitative relationships of intravascular tumor cells, tumor vessels, and pulmonary metastases following tumor implantation. *Cancer Res* 34:997, 1974
- 23) Liotta LA, Saidel MG, Kleinerman J: The significance of hematogenous tumor cell clumps in the metastatic process. *Cancer Res* 36:889, 1976
- 24) Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ: Relation of neovascularization to metastasis of non-small cell lung cancer. *Lancet* 340:145, 1992
- 25) Miller BA, Feuer FJ, Hankey BF: The increasing incidence of breast cancer since 1982: Relevance of early detection. *Cancer Causes Control* 2:67, 1991
- 26) National Center for Health Statistics: Vital statistics of the United States, 1987. vol. 2. Mortality. Part A. Washington, DC: US Gov Print Off DHHS publ No. (PHS) 1990, p90
- 27) Reynolds T, Ries LAG: Breast cancer death in American women, age 40-44. *J Natl Cancer Inst* 84:663, 1992
- 28) Schirmacher V: Experimental approaches, theoretical concepts, and impacts for treatment strategies. *Adv Cancer Res* 43:1, 1985
- 29) Sigurdsson H, Baldetorp B, Borg A: Indicators of prognosis in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 322:1045, 1990
- 30) Sneign N, Singletary E, Sabin A: Multiparameter analysis of potential prognostic factors in node negative breast cancer patients. *Mod Pathol* 5:18a, 1992
- 31) Stewart JK, Rubens RD, Millis RR: Steroid receptors and prognosis in operable (stage I and II) breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 19(10):1381, 1988
- 32) Toi M, Kashitani J, Tominaga T: Tumor angiogenesis is an independent prognostic indicator of primary breast carcinoma. *Int J Cancer* 55:341, 1993
- 33) Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U: Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. *Cancer* 41:1170, 1978
- 34) Van Hoef MEHM, Knox WF, Dhesi SS, Howell A, Schor AM: Assessment of tumor vascularity as a prognostic factor in lymph node negative breast cancer. *Eur J Cancer* 29A:1141, 1993
- 35) Visscher DW, Smilanz S, Drozdowicz S: Prognostic significance of image morphometric microvessel enumeration in breast carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 15:88, 1993
- 36) Wakui S, Furusato M, Itoh T: Tumor angiogenesis in prostatic carcinoma with and without bone marrow metastasis: a morphometric study. *J Pathol* 168:257, 1992
- 37) Wang JM, Kumar S, Pye D, Haboubi N, Al-Nakib L: Breast carcinoma: Comparative study of tumor vasculature using two endothelial cell markers. *J*

Natl Cancer Inst 86:386, 1994

- 38) Wang JM, Kumar S, Pye D, van Agthoven AJ, Krupinski J, Hunter RD: A monoclonal antibody detects heterogeneity in vascular endothelium of tumors and normal tissues. *Int J Cancer* 54:363, 1993
  - 39) Weidner N: The relationship of tumor angiogenesis and metastasis with emphasis on invasive breast carcinoma. In *Advances in Pathology*, vol 5, Mosby-Yearbook, Chicago, 1992, p101
  - 40) Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J: Tumor angiogenesis and metastasis-Correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 324:1, 1991
  - 41) Weidner N, Carroll PR, Flax J: Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 143:1, 1993
  - 42) Weidner N, Folkman J, Pozza F, Bevilacqua P, Allred EN, Moore DH, Meli S, Gasparini G: Tumor angiogenesis: A new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *Articles* 84(24):1875, 1992
  - 43) Weiss L: Biophysical aspects of the metastatic cascade. In *Fundamental Aspects of Metastasis* (Weiss L, ed). Amsterdam, North Holland, 1976, p51
-