

비소세포폐암의 예후인자로서 Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF)의 의의

원광대학교 의과대학 내과학교실

고혁재, 박정현, 심 혁, 양세훈, 정은택

= Abstract =

Prognostic Value of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Resected Non-Small Cell Lung Cancer

**Hyeck Jae Ko, M.D., Jeong Hyun Park, M.D., Hyeok Shim, M.D.,
Sei Hoon Yang, M.D. and Eun Taik Jeong, M.D.**

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

Background : Angiogenesis is an essential component of tumor growth and metastasis, and the vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the most important angiogenic factors. Several solid tumors produce substantial amounts of VEGF, which stimulates proliferation and the migration of endothelial cells, thereby inducing neovascularization by a paracrine mechanism. To evaluate the prognostic roles of angiogenesis and VEGF expression in patients with non-small cell lung cancer, the relationship between VEGF expression in tumor tissues, the clinicopathologic features and the overall survival rate were analysed.

Methods : Sixty-nine resected primary non-small cell lung cancer specimens were evaluated. The paraffin-embedded tumor tissues were stained by anti-VEGF polyclonal antibodies using an immunohistochemical method to assess VEGF expression.

Results : In Forty-one patients (59%), the VEGF antigen was expressed weakly in their tumor tissue, whereas in twenty-eight patients (41%) the VEGF antigen was expressed strongly. The median survival time of the weak VEGF expression group was 24 months, and that of the strong VEGF expression group was 19 months. The three year-survival rates were 35%, 33%, respectively. The survival difference between both groups was

Address for correspondence :

Sei-hoon Yang, M.D.

Department of Internal Medicine, Wonkwang University Hospital

344-2 Shinyong-dong, Iksan, 570-711, Korea

Phone : 063-850-1078 Fax : 063-855-2025 E-mail : yshpul@wonrms.wonkwang.ac.kr

not statistically significant.

Conclusion : Although results were not statistically significant, the strong expression group tended to poorer prognosis than the weak expression group. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 50 : 676-685)

Key words : Non-small cell lung cancer, angiogenesis, VEGF, Survival time.

서 론

암조직의 성장과정에서 종양 및 주변 부위의 혈관 형성 과정은 필수적이나 아직까지 정확한 기전은 밝혀져 있지 않다. 고형종양의 성장이나 전이에 있어 매우 중요한 혈관신생은 신생혈관 증식을 촉진하는 인자와 이를 억제하는 인자의 평형에 의해 조절된다. 배아 발육 과정 이후에는 억제인자가 우세하여 창상치유 또는 골절 치유 등의 몇몇 병적인 상황을 제외하고는 혈관 형성이 억제된다. 그러나 종양에서는 억제인자의 분비는 감소하는 반면 촉진인자의 분비는 증가하여 혈관 생성이 활발히 일어난다. 발생 초기의 아주 작은 크기의 종양은 무 혈관 상태이나 종양의 부피가 1-2mm³ 이상이 되면 종양세포나 침윤된 대식세포 혹은 비만세포에서 여러 혈관형성인자를 생성하여 종양 내 미세 혈관을 증식시키고¹, 증식된 혈관에서 여러 성장인자를 분비하여 종양을 성장시키고 collagenase, urokinase, plasminogen activator등을 생성하여 종양세포가 주위 조직으로 침윤하는 것을 도와준다².

혈관 형성 인자에는 암전환 성장인자(transforming growth factor β TGF β), 종양괴사인자(tumor necrosis factor α , TNF α), 염기성 섬유 모세포 성장인자(basic fibroblast growth factor, bFGF), 혈관내피 세포성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF) 등이 있다³⁻⁵. 이중 VEGF는 미세혈관에서 혈장 단백질의 투과를 증가시키는 cytokine으로 처음 알려져 vascular permeability factor로 명명되었고 혈관내피세포에 있는 2개의 수용체인(VEGFR-1 (FLT-1), VEGFR-2(FLK-1/KDR))tyrosine kinase receptor와 결합하여 혈관내피세포를 증식시킨다^{4,5}. VEGF는 염색체 6p21.3⁷에 위치하고 4종류의

이성체인^{6,8} VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆, VEGF₁₂₁로 구성되어 있으며, 내피세포의 강력한 유사분열물질로 작용하여 내피세포의 이동과 관 형태의 혈관 구조 형성을 증가시킨다⁹. VEGF는 고형암 즉, 유방암¹⁰, 난소암¹¹, 위암¹², 흑색종¹³, 신암¹⁴, 자궁 경부암¹⁵, 폐암¹⁶에서 발현되고, VEGF의 활성이 차단되면 혈관 형성 및 성장이 차단되므로 임상적으로는 종양조직에서 VEGF 발현정도가 중요한 예후인자의 하나인 종양 조직 내 미세혈관 수와 관련이 깊어 암 진행과 전이의 지표로 이용할 수 있다고 보고하였다¹⁷.

위암 및 유방암에서는 VEGF발현이 생존율 및 원격전이와 밀접한 연관성을 보이며 독립적인 예후 인자 및 재발을 예측할 수 있는 지표라고 보고하였으며 최근에는 폐암에서 VEGF와 예후와의 관계를 설명하는 보고들도 있다¹⁸⁻²⁰.

이에 저자들은 최근 비소세포폐암으로 진단 받고 근치적 절제술을 시행 받은 환자의 조직에서 VEGF의 발현 정도를 검색하였고 VEGF 발현정도에 따른 생존기간의 차이를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1994년부터 1999년까지 본원에 내원하여 원발성 비소세포폐암으로 조직병리학적 진단 받은 후 근치 목적의 절제술을 받았던 환자 69명을 대상으로 하였다. 평균 연령은 63세, 남녀 비는 54:15였으며, 조직병리학적 분류는 편평상피암 47례, 선암 17례, 대세포암 5례였다. 병기는 TNM 방법(1997년 개정)으로 I 병기 37례, II 병기 17례, IIIA 병기 15례였

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Age (mean, range)	63 (35-84)
Sex (male : female)	54 : 15
Histology	
Squamous	47
Adenocarcinoma	17
Large cell	5
TNM stage	
I	37
II	17
III A	15

다(Table 1).

2. 방 법

수술한 환자의 모든 조직 슬라이드를 관찰하여 암종이 가장 깊숙히 침윤된 파라핀 포매 조직을 택하여 4 μ m로 절편하여 5개의 슬라이드를 만들고 histoclear 용액으로 paraffin을 제거한 다음, 100%, 95%, 75%, 50% ethanol에 연속적으로 재수화시키고, 비특이적인 peroxidase 작용을 차단하기 위하여 3% H₂O₂로 처리한 후 중류수에 담근 다음 PBS(phosphate buffer saline)으로 세척하고, 비특이적 항체 결합을 막기 위하여 non-immune goat serum(5%, pH 7.6)으로 20분간 처리한 다음 VEGF 일차 항체[VEGF (Ab-1), polyclonal Rabbit, CALBIOCHEM. CO, U.K.]를 40℃에서 반응시켰다. 이후의 반응은 면역조직 화학염색법의 공통적인 것으로서, biotin이 결합된 2차 항체를 작용시키고, avidin이 결합된 peroxidase reagent를 반응시키면 biotin과 avidin이 결합되어 VEGF에 peroxidase가 부착된다. 여기에 3-amino-9-ethylcarbazole이 반응하여 갈색반응을 일으키게 한 후 Hematoxylin 염색으로 대조 염색시킨 후 VEGF의 발현을 확인하였다. VEGF의 발현은 2명의 숙련된 병리과 의사가 이중 맹검법(double blind method)으로 5개의 염색된 조직 슬라이드



Fig. 1. Weak positive reaction to VEGF antigen stain(Hematoxylin counterstain, 200 \times)

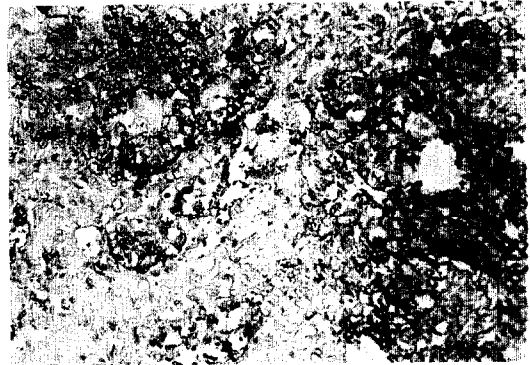


Fig. 2. Strong positive reaction to VEGF antigen stain (Hematoxylin counterstain, 200 \times)

를 광학현미경 200배 하에서 여러 필드를 관찰하여 이중 가장 암세포가 많고 염색이 잘된 부위를 찾아 전체 암세포 중 세포질에서 과립상으로 염색이 확인된 암세포의 비율이 30%미만인 경우는 약 발현군(weak positivity), 30%이상인 경우는 강 발현군(strong positivity)으로 구분하였다(Fig. 1, 2). VEGF 발현 정도에 따른 생존율과 폐암의 조직병리학적 분류, TNM병기에 따른 생존율은 Kaplan-Meier법으로 구하였으며, 각 군간의 생존율은 Log-rank로 비교하였고 $p < 0.05$ 일 때 통계학적 유의성을 인정하였다.

Table 2. Survival time of patients according to the histology and TNM stage

	Median survival time (months)
Histology*	
Squamous	24
Adenocarcinoma	19
Large cell	18
TNM stage**	
I	36
II	24
III A	13

Kaplan-Meier, Log-rank

* : $p > 0.05$, ** : $p < 0.05$

결 과

1. 병리 조직학적 분류 및 TNM 병기에 따른 생존율

전체 69례중 편평 상피세포암은 47례로 중간 생존기간은 24개월, 선암은 17례로 19개월, 대세포폐암은 5례로 18개월이었으나 각 군간의 유의한 생존율의 차이는 없었으며, TNM병기에 따른 중간 생존기간은 I 병기가 37례 36개월, II 병기가 17례 24개월, III

A가 15례 13개월로 각 군간의 유의한 차이를 보였다 (Table 2).

2. 비소세포 폐암조직에서 조직 병리학적 분류 및 TNM 병기에 따른 VEGF 항원의 발현 정도

총 69례중 VEGF 약 발현군은 59%(41/69례)였고, 강 발현군은 41%(28/69례)였다. TNM I 병기에서 VEGF 약 발현군의 발현율은 21/37례(57%), 강 발현군의 발현율은 16/37례(43%)였고, II 병기에서는 각각 11/17례(65%), 6/17례(35%), III A 병기에서는 각각 9/15례(60%), 6/15례(40%)였다. 또한 조직 병리학적 분류에 있어 편평상피암에서의 VEGF 약 발현군의 발현율은 28/47례(60%), 강 발현군의 발현율은 19/47례(40%)였고, 선암에서는 각각 9/17례(53%), 8/17례(47%), 대세포암은 각각 4/5례(80%), 1/5례(20%)였다(Table 3).

3. 비소세포 폐암조직에서 조직 병리학적 분류 및 TNM 병기에 따른 VEGF 항원의 발현정도에 따른 생존율

조직병리학적 분류에서 VEGF 항원의 발현정도에 따

Table 3. VEGF expression according to histology type and TNM staging

	Weak positivity(n, %)	Strong positivity(n, %)
Histology*		
Squamous (n=47)	28 (60%)	19 (40%)
Adenocarcinoma (n=17)	9 (53%)	8 (47%)
Large (n=5)	4 (80%)	1 (20%)
TNM stage*		
I (n=37)	21 (57%)	16 (43%)
II (n=17)	11 (65%)	6 (35%)
III A (n=15)	9 (60%)	4 (40%)
Total (n=69)	41 (59%)	28 (41%)

* : $p > 0.05$

Table 4. Survival according to VEGF expression on the Histology type and TNM stage

		Median survival time (months)	
		Weak	Strong
Histology*			
Squamous	(n=47)	22	36
Adenocarcinoma	(n=17)	25	17
Large cell	(n=5)	18	19
TNM stage*			
I	(n=37)	24	36
II	(n=17)	25	17
III A	(n=15)	9	18

Kaplan-Meier, Log-rank, * : $p > 0.05$

Table 5. Survival according to VEGF expression

	Weak(n=41)	Strong(n=28)
Median survival time	24 months	19 months
2-yr survival	52%	48%
3-yr survival	35%	33%

Kaplan-Meier, Log-rank, $p > 0.05$

른 생존율은 편평상피암에서 VEGF 약 발현군은 22개월, 강 발현군은 36개월, 선암에서는 각각 25개월 17개월, 대세포암은 각각 18개월 19개월로 통계적인 유의성은 없었고, TNM병기에 따른 생존율은 I 병기에서 약 발현군은 24개월, 강 발현군은 36개월였고, II 병기에서는 각각 25개월 17개월, III A 병기에서는 각각 9개월 18개월이었으나 역시 통계적인 유의성은 없었다 (Table 4).

4. 폐암조직에서 VEGF 항원의 발현정도에 따른 생존율

VEGF의 발현 정도에 따른 중간 생존 기간은 약발현군이 24개월, 강 발현군이 19개월로 약 발현군이 강 발현군 보다 생존기간이 길었으나 통계적 유의성에는 이르지 못하였다. 2년 생존율은 약 발현군에서 52%, 강 발현군에서 48%였고, 3년 생존율은 약 발현군에

서 35%, 강 발현군에서 33%로, 2년과 3년 생존율도 약 발현군이 강 발현군보다 양호하였으나 역시 통계적으로 유의한 차이는 발견할 수 없었다(Table 5).

고 찰

악성 종양 환자에서 암의 전이는 궁극적으로 사망의 원인이 된다. 따라서 암 환자의 원발병소로부터 전이 가능성을 예측할 수 있다면 환자의 치료와 예후에 많은 도움이 될 것은 명백하다. 암 전이의 여러과정과 여기에 관여하는 많은 유전자 및 화학적 요소들이 알려져 있으며, 그 중 Folkman이 1971년에 종양세포에서 tumor angiogenic factor가 분비된다고 발표한 후 고형종양의 성장에 혈관형성의 중요성이 강조되고 종양내에서의 신생혈관의 정도가 전이 가능성의 지표로서 관심을 받고 있다.

혈관형성은 종양세포와 인체세포 즉 내피세포, 상피

세포, 중배엽세포, 백혈구에서 분비하는 혈관 형성인자에 의하여 조절되며 종양세포 자체에서 형성된 물질이 측분비(paracrine)형태로 분비되어 혈관 내피세포의 이동과 증식을 유발하거나 대식세포나 비만세포를 동원하여 혈관 형성 촉진 물질을 방출하여 내피세포의 증식과 화학 주성이 일어나고 부수적으로 내피세포에서 protease와 matrix metalloprotease 등이 분비되어 기저막의 파괴와 간질의 분해가 일어나고, 궁극적으로 모세혈관의 발아가 관상구조로 팽창되어 신생혈관을 형성한다. 저산소증과 다른 여러 자극들이 각종 세포들로부터 angiogenic peptide를 생산하게 하고 동시에 anti-angiogenic factor들이 만들어져 두 물질간의 균형에 의해 혈관형성이 결정된다. 또한 혈관생성은 고혈압 즉 유방암^{1,21}, 난소암²², 위암²³, 대장암²⁴에서 나쁜 예후를 보이며, 비소세포폐암에서도 혈관 생성은 예후가 나쁘다는 보고들이 있다^{25,26}. 혈관생성은 초기 악성화 과정에서 주로 일어나고, 기관지이형성, 상피내암종에서는 정상 상피세포의 과형성보다 혈관분포상태가 증가되어 있다²⁷.

VEGF는 혈관 내피에 선택적으로 발현하는 2개의 친화력이 강한 tyrosine kinase receptor인 [VEGFR-1, mice, (FLT-1), VEGFR-2, human, (FLK-1/KDR)]와 상호 작용하여 혈관 내피세포 증식을 수행하는 것으로 생각되고 있다. VEGF는 내피세포에 대한 가장 강력한 유사분열물질로 작용하여, 특이적으로 내피세포의 성장을 직접적으로 촉진하여 맥관 형성을 유도하며, 미세혈관의 투과력을 증가시켜 혈장 단백질의 누출을 촉진시키고 세포간질에 섬유소원이나 fibronectin이 섬유소 응괴에 혼합되도록 하여 섬유소 모세포, 내피세포와 다른 세포가 이동 할 수 있는 세포간질을 형성하도록 한다.

종양의 혈관 형성 과정에서 VEGF는 몇 가지 특징이 있는데, 첫째로 VEGF는 인체의 거의 모든 고형종양에서 발현되며, 종양 혈관 근처에서 높은 농도를 보이며 특히 종양 실질 저 산소부위에서 높은 농도로 발현되는 것으로 보아 저산소증은 VEGF의 강력한 자극제로 작용한다. 저산소증은 hypoxia-inducible

factor-1 α 을 통해 VEGF 전사를 유도하며 VEGF mRNA의 안정화에 의해 VEGF발현을 증가시키고, VEGF 수용체의 합성을 증가시킨다²⁸. 둘째로 VEGF 수용체는 종양 조직내와 종양 근처의 혈관에서 검출되며, 셋째는 위에서 단세포 중화 항체(monoclonal neutralizing antibodies)와 같은 VEGF 길항제를 사용함으로써 VEGF 발현이나 고형종양의 성장을 억제하는데 VEGF는 다른 신생혈관 성장인자와 다르게 세포의 간질을 유도하는 특성을 갖고 있다.

VEGF는 면역조직 화학 염색법에서 보면 종양세포의 핵주변의 세포질에 존재하고 임상적으로 종양조직에서 VEGF의 발현정도는 중요한 예후인자의 하나인 종양조직내의 미세혈관 수와 관련이 깊고, 조직에서의 혈관내피 성장 인자와 수용체의 발현은 창상의 치유나 허혈성 병변 등 세포에 대한 영양공급의 필요가 증가되었을 때 발현되기도 하나 유방암, 대장암, 난소암, 자궁경부암, 신암, 비소세포폐암등 여러 악성 종양에서 발현되며, 일부 종양에서는 VEGF의 과발현이 종양의 생물학적 악성도와 연관이 있다고 알려져 있다.

Toi 등²⁹은 103명의 유방암 수술한 환자에서 VEGF의 발현은 미세혈관 밀도와 밀접한 관계가 있고 VEGF의 발현이 많은 종양이 적은 종양에 비해 무병 생존 기간이 짧아 독립적인 예후인자라고 보고하였으며, 장 등³⁰도 76례의 유방암에서 VEGF의 발현이 증가할수록 생존율이 감소한다고 보고하였다. Maeda 등³¹은 위암에서 VEGF 발현과 예후인자들과의 관계에 대한 보고에서 VEGF 발현과 림프절 전이 및 간 전이와는 유의한 상관 관계가 있었으며, VEGF양성인 군에서 예후가 유의하게 불량하다고 보고하였다. 또한 백 등³²과 한 등³³도 위암에서 VEGF의 발현증가가 간 전이가 높고 생존율이 낮아 위암의 진행과 전이에 있어 독립적인 예후 인자라고 보고하였다.

비소세포폐암은 근치적 절제술 후에도 재발 및 전이로 치료성적이 나쁘고, 수술 후에 보조 화학 요법은 치료효과가 낮기 때문에 수술 후에 보조치료가 필요한 집단을 결정하는데 유용한 인자를 결정하는 것이 중요

하다. 이러한 예후 인자 중에 VEGF가 많이 연구되고 있으며, Mattern 등³⁴은 91명의 평평상피암에서 VEGF 발현은 59%로 종양의 증식, 미세 혈관 수와 밀접한 관계가 있어 bFGF와 같이 VEGF는 autocrine 성장인자로 또는 신생 혈관 형성의 자극인자로 작용하나, 종양의 성장과 신생 혈관 형성사이에는 관련이 없어 서로 다른기전으로 작용한다고 하였고, 같은 편평상피암에서도 종양증식은 높고 VEGF 발현은 높으나 신생 혈관 형성정도가 오히려 낮고, 생존 기간이 짧은 집단을 보고하여 서로 다른 생물학적 성질과 다른 이질성을 갖기도 한다고 보고하였다³⁵. Imoto 등²⁰과 이³⁶는 VEGF 발현 빈도(cut-off value : >5%)를 각각 52.7%, 70%로 보고하였으며, Alexandra 등¹⁹은 VEGF 발현을 3군 [low(0-29%), intermediate(30-70%), high(>70%)]으로 나눌 때 low reactivity는 37/114(32%)이고, intermediate reactivity는 42/114(37%), high reactivity는 35/114(31%)였고, Fontanini 등²⁶은 low reactivity와 high reactivity(cut-off value: 40%)의 두 군으로 나눌 때 VEGF 발현이 low reactivity는 58/104(56%), high reactivity는 46/104(44%)였다. 본 연구에서는 low reactivity(5%-30%)과 high reactivity(>30%)로 나누어 볼 때 각각 41/69(59%), 28/69(41%)였다.

Imoto 등은 VEGF 발현 양성군이 음성군보다 선암에서 편평상피암보다 의미있게 높았고 미세혈관수에서도 선암이 높은 경향을 보이는 것으로 보아 선암이 높은 혈관생성 능력이 있다고 보고하였으나 본 연구에서는 약 발현군과 강 발현군사이에 조직형에 따른 VEGF 발현은 차이가 없었다. 또한 Hideyuki 등은 TNM병기에 따른 VEGF의 발현은 T병기, N병기, 병리학적병기에 따른 차이는 없다고 보고하였고, 본 연구에서도 VEGF 발현은 약 발현군과 강 발현군사이에 차이는 없었다. VEGF 발현 정도에 따른 생존율은 Alexandra 등에서는 low reactivity가 생존율이 제일 높았고, high reactivity로 갈수록 유의성 있게 생존율이 낮았다고 하였으며, Fontanini 등도 역

시 VEGF 발현이 높을수록 생존율이 낮다고 보고하였다. 그러나 이 등의 연구에서는 VEGF 발현군과 비 발현군 사이의 중간 생존기간은 발현군에서는 중앙값에 도달하지 않았으며 비 발현군에서는 63.5개월이었고, 5년 생존율은 발현군이 52%, 비발현군이 39%로 VEGF 발현군에서 생존율이 높았다. 본 연구에서는 약 발현군과 강 발현군의 중간 생존기간은 각각 24개월, 19개월로 강 발현군이 약 발현군 보다 생존기간이 짧았으나 통계적 유의성에는 이르지 못하였다. 2년 생존율도 약 발현군은 52%, 강 발현군은 48%였으며, 3년 생존율은 약 발현군은 35%, 강 발현군은 33%로 강 발현군이 약 발현군보다 불량하였으나 역시 통계적으로 유의한 차이는 발견 할 수 없었다 이런 결과는 신생 혈관 형성에 있어 VEGF가 중요한 혈관 형성 인자이긴 하지만 그 외의 여러 혈관 형성 촉진 인자와 억제 인자와의 상호 작용 때문으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

종양 내 혈관신생은 고형성 종양의 성장이나 전이에 매우 중요한 인자로 종양의 부피가 1-2mm³ 이상이 되면 종양세포나 침윤된 대식세포 혹은 비만세포에서 여러 혈관형성인자를 생성하여 종양 내 미세혈관을 증식시키는데, 이 중 VEGF는 미세혈관에서 혈장단백의 투과를 증가시키고 혈관내피세포를 증식시킨다. VEGF는 여러 고형암에서 발현되며, 위암 및 유방암에서 VEGF발현은 생존율 및 원격전이와 밀접한 연관성을 보이며 독립적인 예후인자 및 재발을 예측할 수 있는 지표로 보고하였다. 최근에 폐암에서 VEGF와 예후와의 관계를 설명하는 보고들이 있어 저자들은 근치적 절제술을 시행 받은 비소세포폐암에서 VEGF 발현정도와 생존기간과의 관계를 검색하였다.

대상 및 방법 :

원발성 비소세포폐암으로 진단 받은 후 근치 목적의 절제술을 받았던 환자 69명을 대상으로 paraffin에

보관된 조직을 면역조직화학염색법을 이용하여 VEGF 항원의 발현을 약 발현군과 강 발현군으로 나누어 확인 한 후 두 군간의 생존율을 Kaplan-Meier 법, Log-rank로서 검색하였다.

결 과 :

대상군은 69례로 남:녀는 54:15였고, 평균연령은 63세였으며, 조직학적으로 편평상피암 47례, 선암 17례, 대세포암 5례였고, TNM병기는 I이 37례, II가 17례, IIIA는 15례였으며, VEGF 약발현군은 41례, 강 발현군은 28례로 VEGF 발현 정도와 병리조직형, TNM병기와는 상관관계가 없었다.

VEGF 약발현군과 강발현군의 중간 생존기간은 24개월, 19개월이며, 2년생존률은 52%, 48%, 3년 생존률은 35%, 33%로서 VEGF 약발현군이 강발현군보다 생존기간이 양호하였으나, 통계적 유의성에 이르지 못하였다.

결 론 :

비소세포폐암에 있어서 비록 통계적 유의성에 이르지 못하였지만, VEGF 강발현군은 생존기간이 약발현군의 생존기간보다 불량한 경향이였다.

참 고 문 헌

- Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast cancer. *N Engl J Med* 1991; 324:1-8.
- Moscатели D, Gross J, Rifkin D. Angiogenic factors stimulate plasminogen activator and collagenase production by capillary endothelial cells. *J Pathol* 1993;170(suppl):388a.
- Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992;267:10931-4.
- Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246:1306-9.
- Keck PJ, Hauser SD, Krivi G. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989;246:1309-12.
- Terman BI, Dougher VM, Carrion ME, Dimitrov D, Armelino DC, Gospodarowicz D, et al. Identification of the KDR Tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;187:1579-86.
- Folkman J, Klagsburn M. Angiogenic factor. *Science* 1987;235:442-7.
- Houck KA, Ferrara N, Winer J, Cachianes G, Li B, Leung DW. The vascular endothelial cell growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol Endocrinol* 1991;5: 1806-14.
- Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev.* 1997; 18:4-25.
- Brown LF, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Guidi, AJ, Dvorak HF, et al. Expression of vascular permeability factor(vascular endothelial growth factor) and its receptors in breast cancer. *Hum Pathol* 1995;26:86-91.
- Olson TA, Mohanraj D, Carson LF, Ramakrishnan S. Vascular permeability factor gene expression in normal and neoplastic ovaries. *Cancer Res* 1994;54:276-80.
- Maeda K, Chung YS, Ogawa Y, Takatsuka S, Kang SM, Ogawa M, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma. *Cancer* 1996;77:858-63.
- Claffey KP, Brown LF, del Aguila AL, Tognazzi K, Yeo KT, Manseau ET, et al. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by melanoma cells increases tumor

- growth, angiogenesis and experimental metastasis. *Cancer Res* 1996;56:172-81.
14. Brown LF, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Manseau ET, Dvorak HF, et al. Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial factor) and its receptors in kidney and bladder carcinomas. *Am J Pathol* 1993;143:1255-62.
15. Guidi AJ, Abu JG, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Dvorak HF, et al. vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) expression and angiogenesis in cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1237-45.
16. Holm C, Geneitis D, McConville GS, Kazlauskas A. Expression of PDGF, VEGF and their receptors in non-small cell lung tumor lines. *Int J Oncol* 1996;9:1077-86.
17. Kumar H, Heer J, Lee PWR, Duthie GS, MacDonald AW, Greenman J et al. Preoperative serum vascular endothelial growth factor can predict stage in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:1297-85.
18. Fontanini G, Vignati S, Boldrini L, Chine S, Silvestri V, Lucchi M, et al. Vascular endothelial cell growth factor is associated with neovascularization and influences progression of non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 1997;3:861-5
19. Alexandra G, Michael IK, Stylianos K, Helen T, Ken O'Byrne, Prudence A, et al. Vascular Endothelial Growth Factor, Wild-Type p53, and Angiogenesis in early Operable Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:3017-24.
20. Hideyuki I, Toshihiro O, Satoshi T, Akira O, Yuji I, Kosei Y. Vascular endothelial growth factor expression in non-small-cell lung cancer : prognostic significance in squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1007-14
21. Toi M, Kashitani J, Tominaga T. Tumour angiogenesis is an independent prognostic indicator in primary breast carcinoma. *Int J Cancer* 1993;55:371-4.
22. Hollingsworth HC, Kohn EC, Steimberg SM, Rothenberg ML, Merino MJ. Tumor angiogenesis in advanced stage ovarian carcinoma. *Am J Pathol* 1995;147:33-41.
23. Tanigawa N, Amaya H, Matsumura M, Shimomatsuya T, Horiuchi T, Muraoka R, et al. Extent of tumor vascularization correlates with prognosis and hematogenous metastasis in gastric carcinoma. *Cancer Res* 1996;56:2671-6.
24. Saclarides TJ, Speziale NJ, Drab E, Szeluga DJ, Rubin DB. Tumor angiogenesis and rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1994;37:921-6.
25. Angeletti CA, Lucchi M, Fontanini G, Mussi A, Chella A, Ribechini A, et al. Prognostic significance of tumoral angiogenesis in completely resected late stage lung carcinoma(stage IIIA-N2). *Cancer* 1996;78:409-15.
26. Fontanini G, Lucchi M, Vignati S, Mussi A, Ciardiello F, Laurentis M, et al. Angiogenesis as a prospective indicator of survival in non-small cell lung carcinoma : a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:881-6.
27. Fisseler-Eckhoff A. Rothstein D, Muller KM. Neovascularization in hyperplastic, metaplastic and potentially preneoplastic lesions of the bronchial mucosa. *Virchows Arch* 1996;429:95-100.
28. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Kashet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia mediated hypoxia-initiated angiogenesis . *Nature* 1992;359:843-5.
29. Toi M, Hoshina S, Takayanagi T, Tominaga T. Association of vascular endothelial growth factor

- expression with tumor angiogenesis and with early relapse in primary breast cancer. *Jpn J Cancer Res* 1994;85:1045-9.
30. 장정은, 최상윤, 박찬형, 고영혜, 김기현, 정현식, 등. 유방암에서 VEGF 발현과 예후인자와의 상관관계. 대한 암 학회지 1999;31:483-91.
31. Maeda K, Chung YS, Ogawa Y, Takatsuka S, Kang SM, Ogawa M, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma. *Cancer* 1996;77:858-63.
32. 백승호, 이규택, 박성규, 원종호, 홍대식, 박희숙. 위선암의 진행과 맥관형성 Cytokine인 Vascular Endothelial growth Factors의 관계. 대한 암학회지 2000;32:297-303.
33. 한규성, 차성재, 박용검, 지경천, 박성준, 임현묵, 등. 위암에서 혈관내피성장인자(VEGF)의 예후 인자로서의 의의. 대한 암학회지 1999;31:1087-93.
34. Mattern J, Koomagi R, Volm M. Association of vascular endothelial growth factor expression with intratumoral microvessel density and tumor cell proliferation in human epidermoid lung carcinoma. *Br J Cancer* 1996;73:931-34.
35. Mattern J, Koomagi R, Volm M. Biological characterization of subgroups of squamous cell lung carcinomas. *Clin Cancer Res* 1999;5:1459-63.
36. 이순남. 근치절제된 비소세포성 폐암에서 혈관내피성장인자와 신생혈관형성 정도가 예후에 미치는 영향. 대한 암 학회지 1999;31:1210-18.
-