

□ 원    저 □

## 원발성 비소세포 폐암에 있어서 미세혈관 신생의 임상적 예후인자로서의 의의

원광대학교 의과대학 내과학교실

고혁재, 박정현, 국    향, 양세훈, 정은택

= Abstract =

### Prognostic Significance of Angiogenesis in Non-Small Cell Lung Cancer

Hyeck Jae Ko, M.D., Jeong Hyun Park, M.D., Hiang Kuk, M.D.,  
Sei Hoon Yang, M.D. and Eun Taik Jeong, M.D.

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

**Background :** Angiogenesis plays a critical role in human tumor growth and metastasis. Microvessel count, as a measure of tumor angiogenesis, has been significantly correlated with invasive and metastatic patterns in breast, prostate and cutaneous carcinomas.

**Materials and Methods :** Fifty patients with curatively resected non-small cell lung cancer were evaluated. Tumor tissues embedded in paraffin block were stained by anti CD 31 (PECAM, platelet endothelial cellular adhesion molecule) using immunohistochemical method to assess microvessel count. Microvessels were counted in the most active areas of neovascularization(microscopy, 200×).

#### Results :

1) Mean microvessel count was  $47.1 \pm 17.7$ (per 200×field) in total 50 cases. 2) Mean microvessel count of adenocarcinoma ( $54.4 \pm 19.9$ ) was significantly higher than that of squamous cancer ( $43.9 \pm 16.2$ ) ( $p < 0.05$ ), but there were no relationship between microvessel count and TNM stages. 3) Median survival time, 2-year and 5-year survival rates of the low microvascular group (microvessel count  $< 45$ , 22 cases) were 61 months,

---

<sup>1</sup>본 연구는 1999년도 원광대학교 연구비 지원으로 이루어졌음.

Address for correspondence :

Eun Taik Jeong, M.D.

Department of Internal Medicine, Wonkwang University College of Medicine

344-2, Sinyong-dong, Iksan, Jeonbuk, 570-711, Korea

Phone : 0653-850-1073 Fax : 0653-855-2025 E-mail : jetpul@wonkwang.ac.kr

80% and 40%, respectively, and those of the high microvascular group (microvessel count  $\geq 45$ , 28 cases) were 46 months, 75% and 12%, respectively. As results, prognosis of low microvascular group is statistically significantly superior to that of the high microvascular group ( $p=0.0162$ , Kaplan-Meier, log-rank).

**Conclusion :** Angiogenesis assessed by microvessel count can be used as one of the significant prognostic factors in non-small cell lung cancer. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 48 : 757-765)

**Key words :** Non-small cell lung cancer, Angiogenesis, Prognosis.

## 서 론

원발성 폐암은 전세계적으로 흡연인구의 증가에 따라 발생률이 매우 증가하고 있으며, 사망률 역시 미국에 있어서 남녀 공히 1위를 차지하고 있다. 한국에서도 (1993년) 원발성 폐암의 발생률은 전 인구에 있어서 위암에 이어 2위이며, 사망률은 인구 10만명당 19.1 명으로서 위암(29.3명), 간암(23.4명)에 이어 3위를 차지하고 있다<sup>1</sup>. 이렇듯 원발성 폐암은 최근 여러 가지 치료법의 개발에도 불구하고 아직까지는 예후가 좋지 않은 종양에 포함된다. 폐암의 병인 규명과 근본적 치료의 발전은 만족스럽지 않으나, 그 동안의 축적된 임상 경험의 분석에 힘입어 임상과정 및 예후가 비교적 정리되었으며, 분자 생물학의 발전에 의하여 종양의 생물학적 특성의 많은 규명이 있어 왔다. 지금까지 폐암의 치료계획과 예후판단에는 조직병리학적 소견, TNM의 해부학적 병기, performance status scale(PS scale)의 생리적 병기가 주로 채택되어 왔다. 더욱 나아가 최근에는 종양세포의 생물학적 특성을 반영하는 여러 인자들을 사용하여 예후추정에 이용하려는 시도가 이루어지고 있다. 즉, 악성종양에서 특징적인 여러가지 생물학적 인자, 종양 유전자, 종양억제유전자의 표현정도, 암세포 증식과정 및 신생혈관형성(neovascularization, neoangiogenesis) 등이 연구되고 있다.

신생혈관형성은 종양의 성장뿐만 아니라 전이의 과정에도 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있는데 새로 증식된 혈관은 분절된 기저막을 가지고 있어 성

숙 혈관에 비해 좀 더 종양세포가 침입하기 쉽고, 더구나 신생혈관의 내피세포에서 분비되는 단백질 분해 효소로 인해 종양세포가 신생혈관으로 들어가기에 더 용이해진다. 또한 전이장소에서 종양세포가 자리잡고 증식하기 위해서 신생혈관 형성이 필요한데 원발성 종양이 신생 혈관 형성을 잘할수록 전이부위에서 더 증식을 잘 할 수 있다고 한다<sup>2</sup>. 따라서 어떤 종양의 혈관 증식정도를 객관적으로 측정할 수 있으면 그 종양의 생물학적 성상 및 전이 가능성을 예측할 수 있으리라 생각된다. 신생혈관의 형성은 악성종양의 성장 및 전이에 관여하는 중요한 인자로, 환자의 생존율과 예후에 영향을 미칠 수 있으며, 신생혈관의 형성정도를 반영하는 종양내 미세혈관수(microvessel count)가 예후 인자로서 유용할 것이라는 연구결과가 유방암을 비롯한 여러 고형종양에서 보고되었다<sup>2-5</sup>.

이에 저자들은 원발성 폐암의 수술 후 얻어진 폐암 조직에서 혈관신생의 정도를 미세혈관수로 측정하여, 미세혈관수에 따른 예후 즉 생존기간을 확인하고 이어, 폐암의 병리조직학적 종류, TNM 병기별로 미세혈관수의 정도에 따른 생존기간의 차이를 확인하여 미세혈관수의 예후인자로서의 의의를 검색하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1991년 1월부터 1997년 6월까지, 본 병원에서 비소

Table 1. Characteristics of patients

Sex (male : female)	38 : 12
Age (years)	61.6 ± 9.3
Histology	
Squamous cell Ca.	35 cases
AdenoCa.	12
Large cell Ca.	3
TNM stage	
I	25 cases
II	13
III	12

세포 폐암으로 확진 후 근치목적의 외과적 절제술을 시행받은 후 생존 및 사망 여부를 1998년 7월(관찰 기간 1년 1개월-7년 7개월)에 확인한 50례를 대상으로 하였다. 가검물은 수술에 의해 채취되어 paraffin에 보관된 조직 절편을 사용하였다. 남녀비는 38 : 12례였고, 평균 연령은 61.6(±9.3)세였다. 병리조직학적 분포는 편평상피암 35례, 선암 12례, 대세포암 3례였으며, TNM병기(1997년 개정 TNM병기 분류법에 의한<sup>6)</sup>)의 분포는 I기 25례, II기 13례, III기 12례였다(Table 1).

## 2. 방 법

paraffin에 보관된 조직을 4 $\mu$ m로 절편한 후 histoclear 용액으로 paraffin을 제거한 다음, 100%, 95%, 75%, 50% ethanol에 연속적으로 처리하여 재수화시킨 후 비특이적 peroxidase 작용을 차단키 위해 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>로 처리한 후 증류수에 담근 다음 PBS(phosphate buffered saline)으로 세척한다. Paraffin을 제거한 슬라이드를 혈관내피세포에 대한 표지자인 CD 31 (PECAM, platelet endothelial cellular adhesion molecule)의 항체로 monoclonal JC70(Dako, Denmark)<sup>7</sup>을 사용하여 LSAB kit (Dako, Denmark)을 이용하여 염색하였다.

절편된 슬라이드에 일차항체(primary antibody)로 monoclonal mouse anti-CD 31 IgG(Dako, Denmark) 1 : 200 희석액을 100  $\mu$ l 점적하고 실온에서 30분간 반응시킨 후 PBS에 5분씩 3회 세척하고, 이차항체인 biotinylated anti mouse IgG antibody 1-200 희석액을 100  $\mu$ l 점적한 후 humid chamber에 넣고 실온에서 10분간 반응시켰다. PBS에 5분씩 3회 세척하고 peroxidase conjugated streptavidin reagent용액을 100  $\mu$ l 씩 점적한 후 실온에서 10분간 반응시키고 PBS에 5분씩 3회 세척하였다. 세척이 끝난 슬라이드를 DAB(3'-3'-diaminobenzidine) 용액에 담귀 2내지 10분간 발색을 본 후 증류수에 10분간 세척하고 공기중에 건조시켰다. Hematoxylin으로 대조 염색한 후, 미세혈관수를 측정하였다. 저배율에서 혈관내생이 현저한 부위를 골라 200배 시야당(0.723mm<sup>2</sup>), CD31에 대한 항체가 양성인 곳을 혈관내피세포로 인정하였다. 그러나 괴사, 심한 염증반응 부위가 있는 곳은 피하였으며, 종양이 있는 부위에서 CD 31에 가장 잘 염색된 곳을 택하여 lumen형성 유무에 무관하게 CD31양성인 세포집단이거나, CD 31 양성 세포수가 적더라도 분명하게 lumen이 형성된 듯 하면 미세혈관으로 인정하였고, CD31 양성 세포가 연결된 경우에는 한 개의 혈관으로 인정하였다(Fig. 1, 2). 그리고 미세혈관 밀도의 예후에 관련된 경향을 보기 위해, 미세혈관수가 45개 미만인 군을 저밀도군, 45개 이상인 군을 고밀도군으로 임의 분류하여 생존율을 비교하였다.

## 3. 통계처리

조직 병리학적, TNM병기에 따른 미세혈관 밀도의 차이는 Student t test로 검정하였고, 미세혈관밀도의 차이에 의한 대상군의 생존율은 Kaplan-Meier 법으로 구하였고, 대상군별 생존율의 차이는 log-rank법으로 검증하였고, 통계적 유의수준은 p<0.05로 정하였다.

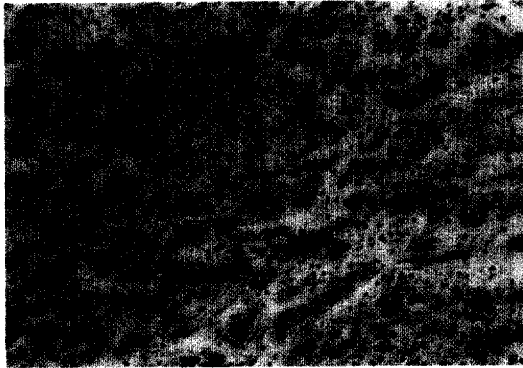


Fig. 1. Weak positive reaction of CD 31+for microvessel (Hematoxylin counterstain, 100×)



Fig. 2. Strong positive reaction of CD 31+for microvessel (Hematoxylin counterstain, 200×)

## 결 과

### 1. 대상군별 생존율의 차이

대상군의 병리조직학적 분류별로의 중앙생존기간은 편평상피암(35례) 54개월, 선암(12례) 51개월로서 양군간의 유의한 생존율의 차이는 없었다 (대세포암 3례는 측정 의미없음). 그러나 TNM병기(1997년 개정 병기법)별 중앙생존기간은 I 병기 55개월, II 병기 47개월, III 병기 29개월로서, TNM병기 각군

Table 2. Median survival time of patients

Total	53 months
Histology*	
Squamous cell Ca.	54 months
AdenoCa.	51
TNM stage**	
I	55 months
II	47
III	29

\*p>0.05, \*\*p<0.05

Table 3. Mean microvessel count of patients

Total	47.1 ± 17.7
Histology*	
Squamous cell Ca.	43.9 ± 16.2
AdenoCa.	54.4 ± 19.9
TNM stage**	
I	50.6 ± 16.2
II	43.6 ± 20.4
III	43.8 ± 17.9

mean ± S.D. / 200 × field

\* p<0.05, \*\*p>0.05

별로 통계적으로 유의한 생존기간의 차이를 보여주었다(p< 0.05)(Table 2).

### 2. 대상군별 미세혈관밀도의 차이

전체 대상군의 미세혈관수 즉 미세혈관 밀도는 광학현 미경 200배 시야당 평균 47.1 ± 17.7이었다. 대상군의 병리조직학적 분류별로의 미세혈관 밀도는 다음과 같다. 편평상피암 43.9(±16.2), 선암 54.4(±19.9)로서 양군간은 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p< 0.05). 그러나 TNM병기별 미세혈관 밀도는 200배 시야당, I 병기 50.6(±16.2), II 병기 43.6(±20.4), III 병기 43.8(±17.9)로서 TNM병기별로 미세혈관 밀도의 유의한 차이는 없었다(Table 3).

Table 4. Survival rate rates of patients according to microvessel count

	microvessel count	
	<45 (n=22)	≥45 (n=28)
median survival time	61 months	46 months
2-year survival rate	80%	75%
5-year survival rate	40%	12%
p=0.0162, Kaplan-Meier, log-rank		

Table 5. Median survival time of patients according to microvessel count

	microvessel count	
	<45	≥45
Histology*		
Squamous cell Ca.	62 months (n=16)	47 months (n=19)
AdenoCa.	60 (n= 5)	43 (n= 7)
TNM stage*		
I	67 months (n= 8)	48 months (n=17)
II	57 (n= 8)	36 (n= 5)
III	42 (n= 6)	17 (n= 6)

\*p>0.05, Kaplan-Meier, log-rank

### 3. 미세혈관 밀도의 차이에 의한 생존율의 차이

전 대상군에서 미세혈관의 수가 45개 미만인 미세혈관 저밀도군(22례)과 45개 이상인 미세혈관 고밀도군(28례)으로 나누어 분류하였다.

각 군에서의 중앙생존기간, 2년 생존율, 5년 생존율은 저밀도군이 61개월, 80%, 40%였으며 고밀도군은 46개월, 75%, 12%로서 통계적으로 유의하게 미세혈관 고밀도군의 중앙생존기간 및 2년, 5년 생존율이 불량하였다(p=0.0162, Kaplan-Meier, log-rank)(Table 4). 이어 병리조직학적 분류별로 미세혈관 밀도에 따른 중앙 생존기간은 편평상피암에서 저밀도군(16례) 62개월, 고밀도군(19례) 47개월, 선암에서 저밀도군(5례) 60개월, 고밀도군(7례) 43개월이었으며, 대세포암은 저밀도군 1례, 고밀도군 2례로서 각 병리조직학 분류별로 미세혈관 고밀도군의 중앙생존기간이 짧았으나 각 군별로는 대상례가 적어

통계적 유의성에 이르지지는 못하였다. TNM병기별로 미세혈관 밀도에 따른 중앙생존기간은 I 병기에서 저밀도군(8례) 67개월, 고밀도군(17례) 48개월, II 병기에서 저밀도군(8례) 57개월, 고밀도군(5례) 36개월, III 병기에서 저밀도군(6례) 42개월, 고밀도군(6례) 17개월로서 각 TNM병기별로 미세혈관 고밀도군이 저밀도군보다 중앙생존기간이 짧았으나 각 군별로는 대상례가 적어 통계적 유의성에 이르지지는 못하였다(Table 5).

## 고 찰

혈관신생이란 기존 혈관으로부터 새로운 미세혈관이 증식되는 일련의 과정을 통틀어 말하는데 이러한 과정은 혈관 기저막의 파괴, 혈관 내피세포의 세포의 기질로의 이동 및 증식, 다시 혈관 기저막 형성 등의 과정을 거쳐 이루어지게 된다. 따라서 신생혈관은 세정맥,

세동맥 및 모세혈관 등의 미세혈관 형태로 나타나게 된다. 정상적으로 혈관의 내피세포는 대단히 안정되어 있고, 혈관내피세포의 증식은 체내에서 엄격히 통제되므로 이러한 신생혈관 형성은 개체의 발생, 배란, 임신 및 상처의 회복시의에는 관찰하기 힘들다<sup>8</sup>. 그러나 이러한 신생혈관 형성은 당뇨병성 망막증이나 관절염 등의 병인 기전으로 작용하며 특히 종양의 증식 및 전이에 있어 중요한 역할을 한다고 알려져 있다<sup>8-10</sup>.

그리고 시험관내 종양세포 배양실험에서 혈관형성 없이는 직경이 1 내지 2mm 크기 이하의 결절만 형성하지 그 이상으로 성장할 수 없고 이 종양세포를 조직에 이식시켜 숙주의 주변조직으로부터 혈액을 공급 받았을 때 종양이 2mm 이상으로 성장하는 것이 증명되었다<sup>11</sup>. 즉, 종양의 증식은 반드시 신생혈관의 증식이 선행이 되어야 가능한데, 이를 위해 종양세포가 직접 또는 종양세포주위에 침윤하는 대식세포들로 하여금 간접적으로 혈관 내피세포의 이동 및 증식에 관여하는 각종 성장 인자의 분비를 촉진하고, 혈관 기저막과 종양주위의 세포의 기질을 파괴하는 collagenase 등과 같은 단백질 분해효소도 분비하는 것으로 알려져 있다<sup>12</sup>. 신생혈관은 분절된 기저막을 가지고 있고 신생혈관의 내피세포에서 단백질 분해효소를 분비하기 때문에 종양세포가 성숙 혈관보다 침입하기가 쉽고, 종양이 전이한 후에도 종양세포가 자리잡고 증식하기 위해서는 신생혈관생성이 필요한 것으로 알려져 있다. 최근의 여러 실험에서 원발성 종양이 신생혈관형성을 잘 할수록 전이 부위에서 더 증식을 잘 할 수 있고, 악성 종양의 림프절 전이가 더 잘 생긴다는 보고가 있어왔다.

Weidner 등<sup>2</sup>은 침윤성 유방암에서 신생혈관의 밀도와 주위 림프절 침범 그리고 원격전이의 유의한 상관관계가 있다고 하였으며, Horak 등<sup>3</sup>도 유방암에서 역시 같은 결과를 보고하였다. 이어 전립선암에서도 혈관신생과 원격전이의 유의한 상관관계가 보고되었다<sup>4</sup>. 특히 Weidner 등<sup>2,4</sup>은 유방암과 전립선암에서 광학 현미경 200배 배율에서 미세혈관의 수를 측정하여 100개 이상인 경우에는 전부 원격전이가 되었다고

하였다.

원발성 폐암에 있어서 미세혈관 밀도의 측정 결과는 다음과 같다. Macchiarini 등<sup>13</sup>은 87례의 T1N0M0 비소세포 폐암에서 최고 30개까지 측정하였으며 Yamazaki 등<sup>14</sup>은 폐선암에서 평균  $66.8 \pm 54.4$ 개라 하였고, 국내에서도 천 등<sup>15</sup>은 기관지 내시경적 생검 조직 29례를 대상으로 한 경우에 평균  $32.7 \pm 20.8$ 의 미세혈관 밀도를 보고하였다. 저자들의 경우에는 전체 평균  $47.1 \pm 17.7$ 으로 나왔다. 이와 같은 차이가 나는 이유는, Macchiarini 등<sup>13</sup>의 경우는 조기 폐암(T1N0M0)을 대상으로 하였으며, Yamazaki 등<sup>14</sup>은 폐 선암만을 대상으로 하였고, 천 등<sup>15</sup>의 경우는 기관지내시경적 생검에 의하였으므로 가검물 조직의 크기가 작아서 충분한 전반적인 측정이 되지 않을 수 있으리라 생각된다.

병리조직별로 평균 미세혈관 밀도를 비교하여 보면 본 연구에서는 전 대상군에서  $47.1 \pm 17.7$ 이었고 편평상피암  $43.9 \pm 16.2$ , 선암  $54.4 \pm 19.9$ 로서 통계적으로 유의하게 선암의 미세혈관 밀도가 높았다(Table 3). Angeletti 등<sup>16</sup>은 편평상피암과 선암과의 미세혈관 밀도의 차이는 없다 하였으나, Yuan 등<sup>17</sup>은 선암에서 미세혈관 밀도가 80.52로서 편평상피암의 40.04보다 월등히 높았다고 하였다. 이는 비소세포 폐암 중에서도 선암이 전이가 잘되는 이유 중의 하나가 아닌가 생각된다.

암세포가 주변의 림프선에 전이되기 위해서는 혈성 전이와 유사한 과정을 거치는데 주변의 장벽을 뚫고 림프관에 침투하여 림프관을 따라서 주행하다 때때로 종격동의 주변 림프선으로 퍼진다. 혈관과 달리 림프관은 기저막이 없으므로 암세포의 침투가 더욱 용이하다. Weidner 등<sup>2</sup>과 Horak 등<sup>11</sup>은 유방암을 대상으로 한 연구에서 액와부 림프선 전이가 있는 환자는 림프선 전이가 없는 환자에 비하여 현저히 높은 미세혈관 밀도를 보이는데, 반면에 Yamazaki 등<sup>14</sup>은 폐암의 림프선 전이와 미세혈관 밀도 간에 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다. 그리고 Fontanini 등<sup>18</sup>과 Angeletti 등<sup>16</sup>은 TNM 병기가 진행할수록 미

세혈관 밀도도 증가한다고 하였으며, 본 연구에서는 TNM 병기별로 미세혈관 밀도의 유의한 차이는 보여주지 않았으며, 천 등<sup>15</sup>의 보고 역시 TNM 병기와 미세혈관 밀도와의 유의한 관계를 보여주지 못하였다.

폐암에 있어서 미세혈관 밀도와 예후와의 관계의 설명은 다음과 같다. Macchiarini 등<sup>13</sup>은 87례의 T1N0M0 비소세포 폐암에서 근치적 절제술 후 평균 8년간 관찰한 결과 미세혈관 밀도가 0-9개인 경우는 9.2%(6/65)가 전이하였고, 10-19개인 경우는 62.5%(10/16)가 전이하였고, 20-30개인 경우에는 100%(6/6)가 전이되어, 미세혈관 밀도는 수술 후 원격전이 및 재발을 예측할 수 있는 독립된 예후추정인자라고 하였다. Yamazaki 등<sup>14</sup>은 수술받은 폐선암 36례를 대상으로 분석한 결과 5년 이내 재발한 군(25례)은 미세혈관 밀도가  $75.4 \pm 64.3$ 이었으며, 5년 이내 재발이 없었던 군(11례)은  $42.6 \pm 26.0$ 으로서 재발군에서 유의하게 미세혈관 밀도가 높았다고 하였다. Angeletti 등<sup>16</sup>은 완전 절제술을 실시받은 TNM 병기 IIIA-N2 96례의 전이군(48례)에서 미세혈관 밀도가 유의하게 높았다고 보고하였다. 즉, 미세혈관 밀도가 높은 군에서 재발률이 73%로 미세혈관 밀도가 낮은 군의 8%에 비해 높아, 재발률에 미세혈관 밀도가 영향을 미치는 인자라고 하였다. 또한 미세혈관 밀도가 낮은 군의 5년 생존율은 64%로 높은 군의 35%의 약 2배 가까이 유의하게 높아, 미세혈관 밀도가 낮은 군에서 전체 생존율이나 무병생존율이 증가된다고 하였다. Fontanini 등<sup>18</sup>은 수술받은 I-III 기 비소세포 폐암 407례를 대상으로 비교적 폭넓게 조사한 결과 미세혈관 밀도가 생존율에 영향을 미치는 유용한 독립 예후인자라고 하였다. 천 등<sup>15</sup>은 29례를 대상으로 하여 미세혈관 고밀도군과 저밀도군 간의 생존율을 비교한 결과 유의한 차이는 없었다고 하였는데, 이는 평균 관찰기간이 15개월로서 충분치 못한 것으로 사료된다. 저자들의 경우에는 미세혈관 밀도가 200배 배율에서 45개 미만인 저밀도군(22례)과 45개 이상인 고밀도군(28례)에서의 중앙생존기간은 61개월, 46개월, 2년 생존율은 80%, 75%, 5년 생존율은 40

%, 12%로서 통계적으로 유의하게 미세혈관 저밀도군이 고밀도군보다 생존율이 양호함을 확인하였다( $p = 0.0162$ , Kaplan-Meier, log-rank)(Table 4).

미세혈관 저밀도군과 고밀도군의 생존율 차이에 대한 TNM 병기 및 병리조직학적 영향을 배제키 위해 TNM 각 병기별, 그리고 병리조직학적 차이별로의 중앙생존기간은 미세혈관 저밀도군이 고밀도군보다, 중앙생존기간이 양호하였으나, 각 군의 대상례가 적은 탓으로 통계학적 유의성에 이르지지는 못하였다(Table 5).

결론적으로 본 연구의 결과, 원발성 비소세포 폐암에 있어서 미세혈관 밀도가 높을수록 예후가 불량함을 확인할 수 있었다. 이와같이 비소세포폐암의 근치적 절제술 후 예후를 결정짓는데 미세혈관 밀도를 적용할 수 있다면 예후가 나쁜 환자 군을 선별하여 보조치료를 결정하는데 기여할 수 있을 것이며, 같은 병기나 조직형에서 여러 보고에서와 같이 신생혈관 형성의 정도가 예후인자로 확실하게 확립되면 치료방법의 결정에서 신생혈관형성 억제제를 표적으로 한 혈관형성억제제<sup>19</sup>를 사용하여 치료성적을 향상시킬 수 있음을 기대할 수 있을 것이다.

## 요 약

### 연구배경 :

혈관신생은 종양의 성장과 전이의 과정에 중요한 역할을 하며, 환자의 생존율과 예후에 영향을 미칠 것으로 생각된다. 혈관신생의 형성 정도를 반영하는 종양내 미세혈관 밀도가 비소세포 폐암에서 예후인자로서 유용하리라 생각되어, 미세혈관 밀도의 정도에 따른 생존 기간의 차이를 확인하여 미세혈관 밀도의 예후인자로서의 의의를 검색하고자 하였다.

### 대상 및 방법 :

1991년 1월부터 1997년 6월까지 원광대학병원에서 근치적 절제술을 시행받은 비소세포 폐암 50례(편평상피암 35례, 선암 12례, 대세포암 3례)를 대상으로 하여, 수술에 의해 채취된 paraffin 보관 조직의 절편

을 이용하였다. 혈관신생의 정도로서 미세혈관 밀도를 혈관내피세포에 대한 표지자인 anti CD 31 (PECAM, platelet endothelial cellular adhesion molecule)을 면역조직화학적 염색법으로 광학 현미경 200배 시야에서 계측하였다.

#### 결 과 :

전 대상군에서의 미세혈관 밀도는  $47.1 \pm 17.7$ 이었고 편평상피암 군은  $43.9 \pm 16.2$ 로서 선암군의  $54.4 \pm 19.9$  보다 유의하게 낮았으며 ( $p < 0.05$ ), TNM 병기 별 I 병기  $50.6 \pm 16.2$ , II 병기  $43.6 \pm 20.4$ , III 병기  $43.8 \pm 17.9$ 로서 TNM 병기별로 미세혈관 밀도의 차이는 없었다.

미세혈관 밀도가 45미만인 저밀도군(22례)과 45이상인 고밀도군(28례)의 중앙 생존기간은 61개월, 46개월이고 2년 생존율은 80%, 75%이고 5년 생존율은 40%, 12%로서, 미세혈관 저밀도군이 고밀도군보다 통계적으로 유의하게 생존율이 양호하였다( $p = 0.0162$ , Kaplan-Meier, log-rank). 전 군을 병리 조직학별로, TNM 병기별로 구분하여 미세혈관 저밀도군과 고밀도군으로 중앙생존기간을 비교한 결과 각각에 있어서 저밀도군의 중앙 생존기간이 양호하였으나, 각 군의 대상 레가 적은 탓으로 통계적 유의성에 이르지지는 못하였다.

#### 결 론 :

혈관신생을 반영하는 미세혈관 밀도가 낮을수록 예후 및 생존율은 유의하게 양호하였으며, 미세혈관 밀도는 비소세포 폐암 환자에 있어서 예후추정인자로서 유용하리라 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. 보건복지부. 한국인 암 등록조사자료 분석 보고서 (1993. 1. 1~1993. 12. 31), 1995.
2. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:1-8.
3. Horak E, Leek R, Klenk N, LeJeune S, Smith K, Stuart N, et al. Angiogenesis assessed by platelet /endothelial cell adhesion molecules antibodies, as an indicator of node metastasis and survival in breast cancer. *Lancet* 1992;340:1120-4.
4. Weidner N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, Foldman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1993;143:401-9.
5. Srivastava A, Laidler P, Davies RP, Horgan LE. The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness(0.76~4.0cm thick) skin melanoma. A quantitative histologic study. *Am J Pathol* 1988;133:419-23.
6. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
7. Parums D, Cordell J, Micklem K, Heryet A, Gatter K, Mason D. JC70 : a new monoclonal antibody that detects vascular endothelium associated antigen on routinely processed tissue sections. *J Clin Pathol* 1990;43:752-7.
8. Folkman J, Shing Y. Minireview, Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992;267:10931-4.
9. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990;82:4-6.
10. Thompson WD, Shiack KJ, Fraser RA, McIntosh LC, Simpson JG. Tumors acquire their vasculature by vessel incorporation, not vessel ingrowth. *J Pathol* 1987;151:323-32.
11. Horak ER. Angiogenesis assessed by platelet/endothelial adhesion molecule antibodies, as indicator of node metastases and survival in breast cancer. *Lancet* 1992;340:1120-2.
12. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987;235:442-7.



13. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin JM, Squartini F, Angeletti CA. Relation of neovascularization to metastasis of non-small-cell lung cancer. *Lancet* 1992;340:145-6.
14. Yamazaki K, Abe S, Takakawa H, Sukoh N, Watanabe N, Ogura S, et al. Tumor angiogenesis in human lung adenocarcinoma. *Cancer* 1994; 74:2245-50
15. 천선희, 김성숙, 라선영, 정현철. Human Lung Cancer에서 면역세포 화학적 방법을 이용한 Tumor Angiogenesis에 관한 연구. 결핵 및 호흡기 질환 1996;43:894-902.
16. 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). Impact of adjuvant therapies in a subset of patients at high risk of recurrence. *Cancer* 1996; 78:409-15.
17. Yuan A, Yang PC, Yu CJ, Lee YC, Yao YT, Chen CL, et al. Tumor angiogenesis correlates with histologic type and metastasis in non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2157-62.
18. Fontanini G, Luccini M, Vignati S, Mussi A, Ciardiello F, Laurentis M, et al. Angiogenesis as a prognostic indicator of survival in non-small cell lung carcinoma : a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:881-6.
19. Shalinsky DR, Brekken J, Zon H, Bloom LA, McDermott CD, et al. Marked antiangiogenic and antitumor efficacy of AG3340 in chemoresistant human non-small cell lung cancer : Single agent and combination chemotherapy studies. *Clin Cancer Res* 1999;5:1905-17.