

유방암 조직에서 Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor 발현의 임상적 의의

¹을지중앙의료원 을지병원 내과, 연세대학교 의과대학 ²연세 암센터,
³내과학교실, ⁴외과학교실, ⁵병리학교실

공수정¹ · 라선영^{2,3} · 정희철^{2,3} · 박준오^{2,3} · 유내춘^{2,3} · 노재경^{2,3}
양우의⁵ · 이경식⁴ · 민진식^{2,4} · 김병수² · 정현철^{2,3}

Clinical Significance of Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (uPAR) Expression in Breast Cancer Tissues

Soo Jung Gong, M.D.¹, Sun Young Rha, M.D.^{2,3}, Hei Chul Jung, M.D.^{2,3}
Joon Oh Park, M.D.^{2,3}, Nae Choon Yoo, M.D.^{2,3}, Jae Kyung Roh, M.D.^{2,3}
Woo Ick Yang, M.D.⁵, Kyong Sik Lee, M.D.⁴, Jin Sik Min, M.D.^{2,4}
Byung Soo Kim, M.D.² and Hyun Cheol Chung, M.D.^{2,3}

¹Department of Internal Medicine, Eulji Medical Center, Eulji Hospital, Seoul;
²Yonsei Cancer Center, Departments of ³Internal Medicine, ⁴General Surgery and
⁵Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Cancer invasion is induced by several proteolytic enzyme systems associated with the destruction of basement membrane and extracellular matrix. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) have been reported as prognostic factors in breast cancer patients and plasminogen activation is regulated by various factor such as uPAR and growth factor. So we examined the tissue levels of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) in breast cancer patients.

Material and Methods: Tissue uPAR levels were measured by ELISA assay in 268 breast cancer patients.

Results: The median and mean values of tissue uPAR level in breast cancer were 3.5 ng/mg and 4.8 ± 3.6 ng/mg cytosol protein, respectively. Tissue uPAR level was the highest in T₁ stage, but there was no statistical significance between T stage ($p > 0.05$). In nodal stage, there was also no difference in the value of uPAR according to progression. And the value of uPAR expression was not associated with estrogen and progesterone receptor status, number of involved node and percent of node involvement. In TNM stage, tissue uPAR levels were higher in patients with stage I-II than in patients with stage III-IV ($p=0.027$). In univariate analysis, nodal factor ($p=0.0023$) and TNM stage ($p=0.0004$) were

significantly associated with overall survival. But, multivariate analysis showed that TNM stage was the only significant prognostic factor ($p=0.0002$).

Conclusion: These results suggest that uPAR is mainly associated with initial tumor invasion and other factors might be involved in later stages of cancer progression.

Key Words: Plasminogen activator receptor, Urokinase-type, Breast neoplasm

서 론

유방암은 우리나라에서 3번째로 많은 여성암으로 전향적 및 후향적 연구결과 수술후 보조 항암제 치료에 의하여 장기 생존율이 10% 정도 상승함이 확인되었지만, 아직도 재발률이 높은 실정이다(1,2). 따라서 치유율을 높이기 위해 좀더 강력한 항암제 조합을 투여하거나, 새로운 예후인자의 발견 및 새로운 치료법에 대한 연구가 요구된다(3). 유방암의 예후인자로는 종양분화인자(호르몬 수용체, DNA ploidy)와 종양 악성도(종양성장 인자, p53 유전자 돌연변이, neu 암유전자 빌현), 그리고 종양침윤성(림프절 전이, cathepsin D)과 종양증식능(S-phase, thymidine kinase) 등이 있으며, 이러한 예후인자들 가운데 림프절 전이가 임상적으로 가장 의미있는 인자로 사용되고 있다.

암의 침윤과 전이는 많은 인자가 관여하는 복잡한 다단계 과정으로, 침윤성 악성변이는 4가지 종류의 단백분해효소 즉, ① matrixmetalloproteinases (collagenases, gelatinases, stromelysins), ② cysteine proteases (cathepsin B, cathepsin L), ③ aspartyl proteases (cathepsin D) 그리고 ④ serine proteases (plasmin, urokinase-type plasminogen activator, tissue-type plasminogen activator) 등에 의하여 발생된다. 이러한 proteases 중, matrix metalloproteinases (MMPs)와 serine proteases는 기저막 및 세포외 기질의 파괴와 가장 관련성이 있다고 생각되어지며 cathepsin B와 cathepsin L도 또한 세포외 기질성분을 파괴하여 암의 침윤 및 전이와 연관된다고 생각된다(4). 그러나 cathepsin D는 암의 전이 과정에 중요한 매개체로 생각되지는 않는

다(5).

Urokinase type (uPA)와 tissue type (tPA)의 plasminogen activators (PAs)는 비활성화 형태인 plasminogen으로부터 활성화 형태의 plasmin으로의 형성에 작용하는 단백분해효소이다. tPA는 주로 혈관내 항응고작용에 관여하는 반면, uPA는 세포의 이동과 조직구조의 재구성에 요구되는 여러 가지 생리적 혹은 병리적 과정에 관여한다. 이런 uPA의 단백분해능은 natural inhibitor인 plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)과 PAI-2에 의해 조절된다. PAI-1은 uPA/uPAR 복합체와 결합하여 uPA/uPAR/PAI 3종 복합체를 형성함으로써 세포내로의 이동을 촉진하여 uPAR의 활성도를 감소시키거나 소실시킨다(6,7). uPA와 uPAR, 그리고 PAI-1은 유방암에서 예후인자로 알려져 있고 여러 가지 생체외 및 생체내 실험에서 uPA의 억제나 uPAR 결합장소의 봉쇄에 의해 암의 진행이 억제됨도 밝혀졌다(8~14).

이에 저자들은 유방암 조직에서 uPAR 값을 측정하고 임상적 요소와의 상관관계를 조사하였다.

대상 및 방법

1) 대상

1994년 1월부터 1996년 12월까지 조직학적으로 유방암이 진단된 후 유방암의 조직채취가 가능하였던 환자 268예를 대상으로 하여 uPAR을 측정하였다. 대상환자중 11예는 원격장기에 전이가 있어 조직검사만 시행하였다. 대상 환자의 중앙 연령은 48세(범위; 25~74세)였으며 환자의 임상적 특성은 Table 1과 같다. 중앙추적 관찰기간은 31

Table 1. Levels of uPAR based on clinical parameters

	uPAR (ng/mg cytosol protein)
Age, median (year)	48 (range, 25~74)
T-factor	
T0 (n=10)	3.7±3.0
T1 (n=41)	5.7±4.2
T2 (n=181)	4.8±3.5
T3 (n=26)	4.1±3.1
T4 (n=10)	3.4±2.5
N-factor	
N0 (n=136)	4.9±3.4
N1 (n=122)	4.7±3.8
N2 (n=9)	4.3±3.2
N3 (n=1)	1.0
TNM stage	
0 (n=8)	4.2±3.1
I (n=29)	5.1±4.0
II (n=199)	5.0±3.6
III (n=22)	4.1±2.9
IV (n=10)	2.1±1.1
ER	
Positive (n=73)	4.5±3.9
Negative (n=190)	4.8±3.3
Unknown (n=5)	8.7±5.3
PR	
Positive (n=99)	4.6±3.7
Negative (n=164)	4.8±3.3
Unknown (n=5)	8.7±5.3
Node number*	
0 (n=135)	4.9±3.4
1~4 (n=75)	5.6±4.3
5~9 (n=22)	3.7±2.3
≥ 10 (n=25)	3.7±3.0
Node %**	
0~25% (n=209)	5.2±3.7
26~50% (n=23)	4.2±3.0
51~75% (n=13)	3.1±1.8
76~100% (n=12)	3.4±2.3

mean±standard deviation

*operated patients only

개월(범위; 1~60개월)이었고 추적기간동안 수술이 가능하였던 257예의 환자중 31예(12.5%)에서 재발하였다.

2) 방법

(1) 조직채취 및 보관: 유방암 조직은 수술이나 조직검사시에 채취하여 실험 전까지 -80°C에 보관하였다.

(2) 조직 세포질 준비: 유방암 조직 250 mg을 'Mikro-Dismembrator' (Braun Instruments, France)를 사용하여 90초간 최대힘으로 분쇄시켰다. Ultra-centrifuge 시험관에서 균질화 용액을 사용하여 10 배 회석시킨후 균질화기로 조직을 5초 이내에 균질화한 다음 4°C에서 1시간 동안 100,000 g로 원심분리시켰다. 세포질의 상층액을 20 mM Tris-HCl pH 8.5, 125 mM NaCl, 1% Triton X-100을 포함하는 1 ml 원층액에 용해시킨후 4°C 105,000 g에서 45분간 원심분리하여 상층액을 모아 그 단백질량을 Lowry 방법으로 정량하였다(15).

(3) uPAR ELISA assay: uPAR 값을 측정하기 위해 sandwich ELISA 방법을 사용하였다. Capture 항체(coating 항체)는 human uPAR에 대한 rabbit polyclonal 항체(American Diagnostica Inc., Greenwich, CT, USA)를 사용하였고, second 항체(de-tecting 항체)는 biotinylated antibody를 사용하였으며, antibody-enzyme detection complex 형성을 완전하게 하기 위해 streptavidin conjugated horseradish peroxidase (HRP)를 더하였다. 방법을 간단히 설명하면, uPAR 검체 각 100 μl씩을 이미 coating 항체가 들어있는 microtest well 각각에 분주한 후 4°C에서 밤새 방치한 후 wash buffer로 4번 세척하였다. 각 well에 detecting 항체 100 μl씩을 분주한 뒤 실온에서 1시간 동안 방치하였다. Enzyme conjugate를 회석한 후 역시 각 well에 100 μl씩을 분주하여 실온에서 1시간동안 방치하고 wash buffer로 4번 세척하였다. 검체 100 μl을 각 well에 분주하고 0.5 M H₂SO₄ 50 μl을 첨가하여 반응을 정지시키고 450 nm에서 흡광도로 측정하였다. 측정한계는 0.1 ng/ml이고 모든 검체에 대해서는 2 번씩 검사를 시행하였다. 정상범위는 정상의 평균값+2×표준편차로 하였고 intr-assay 및 inter-assay variation은 10% 미만이었다.

(4) 병리학적 병기: 종양의 크기, 림프절 전이 여부 그리고 병기 및 분화도를 조사하였다. 병리학적 병기는 수술한 환자에서 사용하였고, 임상적 병기는 11예의 수술을 시행하지 못한 환자에서 사용하였으며 모든 병기는 AJCC 기준에 의하였다(16).

(5) 통계학적 처리: uPAR 값의 비교는 student t-test를 이용하였다. 기존의 각 예후인자들과의 상관성은 Pearson's correlation과 Mann-Whitney U 검정을 이용하였고 예후에 영향을 미치는 지에 대해서는 Cox's proportional hazard model 분석법을 이용하여 검정하였고 통계학적 유의성은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1) 유방암 조직에서의 uPAR의 발현

uPAR 발현은 다양하게 조사되었다(범위, 1.0~26.0 ng/mg cytosol protein). 유방암 조직에서의 uPAR 발현의 중앙값과 평균은 각각 3.5 ng/mg cytosol protein 및 4.8 ± 3.6 ng/mg cytosol protein이었다.

2) 임상적 요소에 따른 유방암 조직내의 uPAR의 발현 변화

종양의 크기에 따른 uPAR 값은 T1 병기에서 가장 높았으나 각각의 T 병기사이에서 차이는 없었다($p > 0.05$). 림프절 전이에 따른 uPAR 발현에서도 통계학적 차이는 관찰되지 않았으며, 에스트로겐 수용체 및 프로제스테론 수용체 상태, 양성 림프절 갯수 그리고 전이된 림프절의 백분율과도 상관성은 관찰되지 않았다(Table 1). TNM 병기에 따른 조직의 uPAR 발현은 I-II 병기에서의 발현이 III-IV 병기에서의 발현보다 더 높게 관찰되었지만(Table 1), 각 TNM 병기사이에서의 통계학적 의미는 없었다(Fig. 1).

3) 예후인자에 대한 단변량 및 다변량 분석

uPAR 발현이 유방암의 재발과 생존과 같은 유방암의 예후에 영향을 미치는 지에 대하여 다른

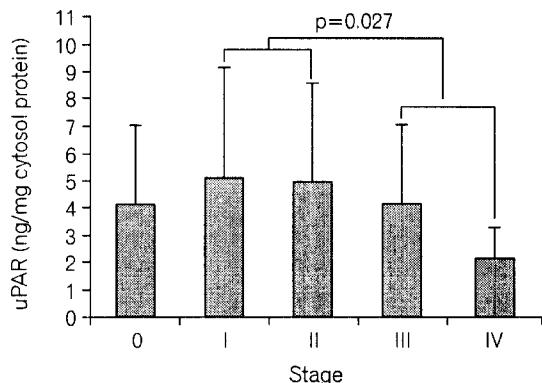


Fig. 1. uPAR levels according to the stages

Table 2. Univariate analysis of prognostic factors for disease-free survival and overall survival

Variable	Disease free survival p-value	Overall survival p-value
N stage	0.0240	0.0023
TNM stage	0.0691	0.0004
Nuclear grade	0.0713	0.8835
T stage	0.3801	0.2515
Histologic grade	0.6230	0.0619
Estrogen receptor	0.6313	0.6883
Progesterone receptor	0.6664	0.6826
uPAR	0.7191	0.7580

유방암 예후인자인 종양의 크기, 림프절 전이 여부, TNM 병기 그리고 에스트로겐 수용체 및 프로제스테론 수용체 상태 등을 포함하여 단변량 및 다변량 분석을 시행한 결과, 단변량 분석에서 림프절 전이($p=0.0023$)가 많을수록 그리고 TNM 병기($p=0.0004$)가 진행할수록 생존율이 감소하여 예후인자로 관찰되었다(Table 2). 다변량 분석시에도 TNM 병기가 유일한 독립적인 예후인자로 확인되었으며($p=0.0002$), uPAR의 발현은 독립적인 예후인자가 아님이 관찰되었다.

고 칠

기저막 및 세포외기질의 파괴와 연관된 다양한

단백분해 효소가 암의 침윤과 전이에 관여한다 (6). uPA는 비활성 형태의 plasminogen을 활성화 형태인 plasmin으로 전환시키는데 관여하는 serine 단백분해 효소로 그의 활성은 2개의 자연적인 억제제인 PAI-1과 PAI-2에 의해 조절된다(6). 여러 종류의 암종에서 uPA와 PAI-1은 예후인자로 보고되고 있으며, uPA는 uPAR에 결합됨으로 그 활성이 매개되는데, uPAR은 암의 침윤에 관계되는 세포외 단백분해과정의 속도 조절 요소이다(10~12, 17,18). uPAR은 여러 종류의 배양된 암세포와 인간의 암에서 발현되며, 분자량이 55 kDa이고 1.4 kb의 transcript인 polypeptide이다. uPAR은 성장인자 domain에 결합하는 NH₂-terminal과 혈장막에 uPAR을 결합시킬 때 중요한 COOH-terminal을 포함하여 3개의 domain으로 구성된 구조를 가지고 있다.

본 연구에서 암 조직의 uPAR 발현은 개인적인 차이가 커졌으며, 정상 조직의 세포질의 양과 수가 평가하기에 충분하지 못하여 정상 조직에서의 uPAR 발현도를 측정할 수가 없었다. 종양조직을 채취시에는 병리학적 전문의와 외과 전문의가 육안적으로 암조직을 채취하였으며, 실제 연구에 사용한 조직에서 암 세포의 존재율은 조사하지 않아 암세포의 존재정도가 개인별 다양성의 일부 원인으로 작용할 가능성도 배제할 수는 없었다. 그러나 이와같은 오차를 줄이기 위해 가능한 동일한 상태의 종양조직을 채취하였으며 이 조직내의 단백질양의 정량화로 검체 특성의 차이를 줄이고자 하였다.

암 조직에서 uPAR의 발현차가 심한 이유가 종양의 특성과의 관계가 있음을 조사하기 위하여 uPAR 값과 종양의 크기, 림프절 전이 여부 및 TNM 병기와의 관계를 조사한 바, uPAR 값은 T0 병기보다 T1 병기에서 더 높게 측정되었는데 특히 T1 병기에서 가장 높게 측정되었고 종양의 크기가 증가할수록 감소하는 경향을 보였다. 그리고 TNM 병기에서도 III-IV 병기보다 I-II 병기에서 통계학적으로 의미있게 더 높게 측정되었다($p=0.027$). Duggan등은 양성 유방종양과 일차성 악성

유방암 및 전이성 유방암에서 uPAR 발현을 조사하여 저자들의 결과와 비슷한 결과를 보고하였다 (13). 그의 보고에 의하면, uPAR의 발현정도는 양성 유방종양에서 가장 낮으며 일차성 악성 유방암에서 가장 높게 발현되었는데 전이성 유방암보다 더 높게 발현됨을 알 수 있었다(13). 이런 결과로부터, DCIS에서는 기저막을 통과하여 주위 stroma로의 침윤이 없으므로 uPAR 발현이 증가되지 않지만 일단 침윤이 일어나면 uPAR이 높게 발현되고 암의 진행에 따라서는 uPAR 발현이 증가되지 않을을 예측할 수 있다. 즉, uPAR은 초기 암의 침윤에는 중요한 인자로 작용하지만, 일단 침윤이 일어난 후 암전이의 후기 단계에서는 다른 여러 가지 요소가 복합적으로 작용하는 것으로 판단되었다. 그러나, 조직에서의 uPAR 발현과 대조적으로, 전립선 암 환자를 대상으로 한 연구에서 혈청 uPA와 uPAR은 전이가 있을 때, 전이가 없는 환자에서보다 의미있게 그 발현이 증가됨을 관찰할 수 있었다(19). 난소암에서도 비슷한 결과가 보고되어, 암 환자에서 대조군보다 uPAR 발현이 의미있게 증가되고 특히 FIGO 2기 병기 환자의 혈청에서 가장 높게 발현됨을 볼 수 있었다. 혈청 uPAR 값은 암이 진행할수록 의미있게 감소되었지만 혈청 uPAR 발현과 FIGO 병기와의 상관성에 대해서는 밝히지 못하였다(20). 그러므로 uPAR 발현상의 이러한 차이가 암의 종류에 따라서 발생하는 것인지 혹은 혈청과 조직의 차이에 의해서 발생하는 것인지 그 연관성을 대해 좀더 연구가 필요하리라 생각된다.

한편 Grondahl-Hansen등은 uPA와 PAI-1이 예후 인자로 작용하여 uPA가 매개된 단백분해가 임파절 양성의 폐경후 유방암 환자에서는 암의 침윤에 중요하게 작용하지만, 폐경전 유방암 환자에서는 다른 단백분해 체계가 더 중요하다고 보고하였다(14,21). 그러나 본 연구에서는 uPAR과 림프절 양성 정도와의 연관성을 밝힐 수가 없었다.

폐암, 대장암, 위암, 혀장암, 간암 및 호르몬의 존성 장기의 암과 같은 여러종류의 암종에서도

uPAR^o 예후인자로 보고되었다(22~25). 본 연구에서는 유방암 예후인자인 종양의 크기, 림프절 전이 여부, TNM 병기 그리고 에스트로겐 수용체 및 프로제스테론 수용체 상태 등을 포함하여 생존율에 대한 예후인자로서 단변량 및 다변량 분석을 시행한 결과, 단변량 분석에서는 림프절 전이와 TNM 병기가 전체생존율과 연관성이 있음이 판찰되었고, 다변량 분석에서는 TNM 병기가 유일한 예후인자로 나타났다($p=0.0002$). 그러나 저자들은 관찰기간이 짧아(중앙 전체생존기간 31개월, 범위, 1~60개월: 중앙 무병생존기간 30개월, 범위, 1~60개월) 재발예가 충분하지 못하여 완전한 평가는 어려웠다고 판단되어 추후 지속적으로 추적관찰 예정이다.

결 론

uPAR은 T1에서 가장 증가된 바, 유방암^o DCIS로부터 진행하는 초기단계에서 uPAR 발현의 임상적 의미를 가진다고 생각되며, 유방암이 점점 진행함에 따라 다른 여러 가지 인자가 복합적으로 관여하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomized trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 74,000 women. *Lancet* 1992;339:1-15.
2. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
3. Buzzoni R, Bonadonna G, Valagussa P, Zambetti M. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 1991;9: 2134-2140.
4. Chauhan SC, Goldstein LJ, Gottesman MM. Expression of cathepsin L in human tumors. *Cancer Res* 1991;51:1478-1481.
5. Sloane BF. Cathepsin B and cystatins: Evidence for a role in cancer progression. *Semin Cancer Biol* 1990; 1:137-152.
6. Dano K, Andreassen PA, Grondahl-Hansen J, Kristensen P, Nielsen LS, Skriver L. Plasminogen activators, tissue degradation and cancer. *Adv Cancer Res* 1985; 44:139-266.
7. Markus G. The relevance of plasminogen activators to neoplastic growth. *Enzyme* 1988;40:158-172.
8. Vassalli JD, Baccino D, Belin D. A cellular binding site for the Mr 55,000 form of the plasminogen activator, urokinase. *J Cell Biol* 1985;100:86-92.
9. Ellis V, Behrendt N, Dano K. Plasminogen activation by receptor-bound urokinase. A kinetic study with both cell-associated and isolated receptor. *J Biol Chem* 1991;266:12752-12758.
10. Duffy MJ, Reilly D, O'Sullivan C, O'Higgins N, Fennelly JJ, Lijnen H. Urokinase-plasminogen activator, a new and independent prognostic marker in breast cancer. *Cancer Res* 1990;50:6827-6829.
11. Janicke F, Schmitt M, Hafer R, Hollrieder A, Babic R, Ulm K, Gossner W, Graeff H. Urokinase-type plasminogen activator(uPA) antigen is a predictor of early relapse in breast cancer. *Fibrinolysis* 1990; 4: 69-78.
12. Chung HC, Park JO, Kwon HJ, Kim TS, Chung HC, Gong SJ, Lee HY, Rha SY, Yoo NC, Roh JK, Noh SH, Min JS, Kim BS. Clinical significance of urokinase-type plasminogen activator expression from serum and tissue of gastric cancer patients. *J Korean Cancer Assoc* 1997;29:765-773.
13. Duggan C, Maguire T, McDermott E, O'Higgins N, Fennelly JJ, Duffy MJ. Urokinase plasminogen activator and urokinase plasminogen activator receptor in breast cancer. *Int J Cancer* May 1995;61:597-600.
14. Grondahl-Hansen J, Peters HA, van Putten WLJ, Look MP, Pappot H, Ronne E, Dano K, Klijn JGM, Brunner N, Foekens JA. Prognostic significance of the receptor for urokinase plasminogen activator in breast cancer. *Clin Cancer Res* 1995;1:1079-1087.
15. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265-273.
16. The American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC cancer staging manual (ed 5). New York, NY, Lippincott-Raven, 1997.
17. Ganesh S, Sier CFM, Griffioen G, Vleodgraven HJM, de Boer A, Welvaart K, van de Velde CJH, van Krieken JHJM, Verheijen JH, Lamers CBHW, Vers-

- paget HW. Prognostic relevance of plasminogen activators and their inhibitors in colorectal cancer. *Cancer Res* 1994;54:4065-4071.
18. Plesner T, Behrendt N, Plocg M. Structure, function and expression on blood and bone marrow cells of the urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR. *Stem Cells* 1994;15:398-408.
19. Miyake H, Hara I, Yamanaka K, Gohji K, Arakawa S, Kamidono S. Elevated of serum levels of urokinase-type plaminogen activator and its receptor is associated with disease progression and prognosis in patients with prostatic cancer. *The Prostate* 1999;39: 123-129.
20. Sier CFM, Stephens R, Bizik J, Mariani A, Bassan M, Pedersen N, Frigerio L, Ferrari A, Dano K, Brunner N, Blasi F. The level of urokinase-type plasminogen activator receptor is increased of ovarian cancer patients. *Cancer Res* 1998;58:1843-1849.
21. Grondahl-Hansen J, Hilsenbeck SG, Christensen IJ, Clark GM, Osborne CK, Brunner N. Prognostic significance of PAI-1 and uPA in cytosolic extracts obtained from node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1997;43(2):153-163.
22. Pappot H, Hoyer-Hansen G, Ronne E, Hansen HH, Brunner N, Dano K, Grondahl-Hansen J. Elevated plasma levels of urokinase plasminogen activator receptor in non-small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer* 1997;33(6):867-872.
23. Suzuki S, Hayashi Y, Wang Y, Nakamura T, Morita Y, Kawasaki K, Ohta K, Aoyama N, Kim SR, Itoh H, Kuroda Y, Doe WF. Urokinase type plasminogen activator receptor expression in colorectal neoplasms. *Gut* 1998;43(6):798-805.
24. Plebani M, Herszenyi L, Carraro P, De Paoli M, Roveroni G, Cardin R, Tulassay Z, Naccarato R, Farinati F. Urokinase-type plasminogen activator receptor in gastric cancer: tissue expression and prognostic role. *Clin Exp Metastasis* 1997;14(4):418-425.
25. Cantero D, Friess H, Deflorin J, Zimmermann A, Brundler MA, Riesle E, Kore M, Buchler MW. Enhanced expression of urokinase plaminogen activator and its receptor in pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 1997;75(3):388-395.