

진행성 위암환자에서 종양혈관형성과 예후와의 상관관계

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실, * 외과학교실**

조현근 · 전재윤 · 김호근* · 정준표 · 박효진 · 이관식 · 박인서 · 손승국**

= Abstract =

Correlation between Angiogenesis and Prognosis in Patients with Advanced Gastric Cancer

Hyeon Geun Cho, M.D., Chae Yoon Chon, M.D., Hoguen Kim, M.D.,* Jun Pyo Chung, M.D., Hyo Jin Park, M.D., Kwan Sik Lee, M.D., In Suh Park, M.D. and Seung Kook Sohn, M.D.**

Department of Internal Medicine, Pathology and General Surgery**
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aims: It has been demonstrated that several solid tumors are angiogenesis-dependent in their growth and metastasis. The purpose of the study is to investigate the correlation between tumor angiogenic activity and clinicopathologic factors, and to evaluate the availability of angiogenic activity as an independent prognostic factor in patients with advanced gastric carcinoma. **Methods:** One hundred and fifty-seven patients with advanced gastric carcinoma who underwent curative radical surgery in Yonsei University, Yong-Dong Severance Hospital from Jan. 1986 through Dec. 1989 were studied retrospectively. The most representative section having the invasive component of the tumor by hematoxylin and eosin stain were stained with monoclonal antibody against factor VIII-related antigen. **Results:** Of 157 patients, the mean survival duration was 55.6 months and the mean microvessel count was 78.1/field(200 times of magnification). The microvessel count increased with AJCC tumor stage($p=0.0165$) by univariate analysis. Clinicopathologic factors independently related to microvessel count were AJCC tumor stage($p=0.0041$) and the location of tumor($p=0.0429$), but clinicopathologic factors including histologic type, gross morphology, size, age and sex were not independently related to microvessel count. The prognosis of the group of which microvessel count more than 78/field was significantly worse than that of the group for which microvessel count was 78/field or less($p=0.0232$). Clinicopathologic factors independently related to the survival were AJCC tumor stage(Ib vs. IIIb, $p=0.0017$) and microvessel count(≤ 78 vs. >78 , $p=0.0281$) but presence of chemotherapy and other clinicopathologic factors were not independently related to the survival. **Conclusions:** The number of microvessel showed positive correlation with tumor stages in patients with advanced gastric carcinoma who underwent curative radical surgery. The number of microvessel may be an independent available prognostic factor. (*Korean J Gastroenterol* 1996; 28:502 - 512)

Key Words: Advanced gastric cancer, Angiogenesis, Prognostic factor

접수: 1996년 3월 18일, 승인: 1996년 4월 13일

연락처: 조현근, 경기도 성남시 수정구 태평동 3309-327, 인하병원 내과

본 논문은 1995년 연세대학교 의과대학 교내 제반연구비의 보조로 이루어졌으며, 본 논문의 요지는 1995년 11월 제 34차 대한소화기학회 추계학술대회에서 발표하였음.

서 론

위암은 우리나라에서 발생빈도가 가장 높은 악성 종양으로 전체 악성종양의 24.2%를 차지하는데, 남자의 경우에는 29.6%, 여자의 경우에는 17.8%를 차지한다.¹ 현재까지 위암의 조기발견과 외과적 근치술의 발달로 완치율이 증가하여 왔으나, 반 수 이상의 환자에서 처음 발견 당시에 이미 종양이 위에만 국한되어 있지 않아 수술요법, 항암 화학요법 및 면역요법 등에도 불구하고, 전체 위암환자의 5년 생존율이 구미지역에서 약 14~20%², 국내에서 22.6% 정도로 보고되고 있다.³ 그러므로 위암의 생존율을 증가시키기 위하여 예후에 관련된 인자를 찾는 것이 중요한 연구과제인데, 예후인자로는 암세포의 위벽층 침윤 정도, 림프절의 전이 정도, 인접장기 전이, 세포의 분화도, 종양의 육안적 형태 및 수술 후 보조요법 등이 보고되고 있다.^{4,8} 동일한 병기 및 분화도에도 불구하고 수술 후 예후가 불량한 경우가 있는데, 이를 예측할 수 있는 예후인자를 찾기 위해 노력해 왔으며, 최근 분자생물학 및 면역조직화학염색법의 발달로 위암의 예후인자에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.⁹⁻¹³

혈관은 모든 조직에 필수적이며 또한 종양에서 혈관 생성은 전이과정에 관여할 뿐만 아니라 종양세포의 생존과 성장에 필수적이다. 실제로 종양세포수가 10^6 인 $1\sim 2\text{ mm}^3$ 까지가 신생혈관 생성없이 자랄 수 있는 종양의 최대크기이며, 신생혈관의 생성과 종양세포의 성장속도와는 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다.¹⁴ 현재 종양맥관형성에 관한 연구는 피부 흑색종,^{15,16} 유방암,^{17,18} 방광암,^{19,20} 전립선암,^{21,22} 구강암,²³ 직장암²⁴ 및 자궁경부암^{25,26} 등에서 진행되고 있고, 또한 독립적인 예후인자가 될 수 있다는 보고가 있었으나, 현재까지 위암에서의 종양맥관형성과 예후에 관한 연구는 비교적 드문 실정이다.²⁷⁻²⁹

본 연구에서는 연세대학교 의과대학 부속 영동세브란스병원에서 위암으로 근치적 위절제술을 받은 환자의 파라핀에 포매된 조직을 factor VIII 관련항원에 대한 단클론 항체를 이용한 면역조직화학염색을 시행하여, 위암 원발병소의 종양세포 및 인접 정

상세포에서 신생혈관 정도가 가장 심한 곳의 종양맥관형성 정도를 측정하고 종양맥관형성 정도가 위암의 병기 및 종양세포 분화도와 관계가 있는지를 알아보고, 또한 종양맥관형성 정도가 위암의 독립적인 예후인자가 될 수 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

연세대학교 의과대학 부속 영동세브란스병원에서 1986년 1월 1일 부터 1989년 12월 31일까지 원격 전이가 없는 진행성 위암으로 근치적 위절제술을 시행 받은 157예의 파라핀에 포매된 조직을 대상으로 위암 원발병소의 종양세포 및 인접 정상세포 중 종양세포가 위벽층을 가장 깊이 침투한 하나의 절편을 선택하여 factor VIII 관련항원에 대한 단클론 항체를 이용하여 면역조직화학염색을 시행하였다.

2. 방 법

1) 병기 및 분화도 분류

1988년 수정된 American Joint Committee on Cancer³⁰의 TNM 분류에 따라 병기를 결정하였으며, 분화도는 분화형암과 미분화형암으로 분류하였다.³¹

2) 종양맥관형성 면역조직화학염색법

파라핀에 포매된 위암 원발병소의 종양세포 및 인접 정상세포 중 종양세포가 위벽층을 가장 깊이 침투한 하나의 절편을 선택하여 factor VIII 관련항원에 대한 단클론 항체(DAKO Corporation, Glostrup, Denmark) 및 LSAB Kit(DAKO Corporation, Carpinteria, CA, USA)을 이용한 종양맥관형성 면역조직화학염색을 다음과 같이 시행하였다.

위암환자의 파라핀에 포매된 조직을 3 um 두께로 절단한 후 탈파라핀과 흡수과정을 거쳐 3% 과산화수소수(LSAB Kit)로 세포내에 존재하는 페록시다제 활성도를 제거하였다. 조직항원이 잘 노출될 수 있도록 pepsin 용액(Bimoda Corporation, Foster, CA, USA)을 조직 위에 4분간 부치하였으며, 조직항원과 항체간의 반응에 있어서 비특이적인 결합을 억제하기 위하여 tissue conditioner 용액(LSAB Kit)을 4분간 부치한 후, factor VIII related antigen에 대한 단클론

항체를 Tris-HCl buffer(DAKO Corporation, Carpinteria, CA, USA)에 1:40으로 희석하여 15분간 부치하였다. Link antibody(LSAB Kit)를 조직 위에 5분간 부치한 후 streptavidine과 Tris/HCl buffer(LSAB Kit)를 60:1로 희석하여 4분간 부치하였다. 페록시다제의 역가를 증가시키기 위해 페록시다제 enhancer(Biomedica Corporation, Foster, CA, USA) 처리 후 발색제로 AEC chromogen(3-Amino-9-ethylcarbazole)(DAKO Corporation, Carpinteria, CA, USA)을 조직위에 10분간 부치한 후 hematoxylin으로 대조염색을 시행하였다. 염색의 전 과정에서 완충액은 10X immunoassay buffer(Biomedica Corporation, Foster, CA, USA)를 사용하였으며, 부치온도는 40℃로 하였다.

3) 검사판독

환자의 임상적 특징에 대한 사전 지식이 없는 2명의 의사가 각 조직절편 중 위암 원발병소의 종양세포 및 인접 정상세포에서 갈색으로 염색된 미세혈관이 가장 많은 부위를 저배율(40배 or 100배)의 현미경 시야에서 찾아 2명의 의사가 동의한 후 그 부위를 200배(0.785 mm² per field) 시야에서 미세혈관수를 측정하였다.^{18,22}

4) 통계처리

통계분석은 IBM-PC를 이용한 SAS(Statistical Analysis System; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)프로그램을 사용하였다. 대상환자의 추적관찰은 1994

년 12월 31일까지를 기준으로 생존여부를 최근 추적관찰이 가능한 경우에는 병력기록지에 의하여, 최근 추적관찰이 불가능한 경우에는 추적관찰엽서 및 전화를 통하여 조사하였다. 위암환자의 병기와 종양맥관형성 정도 및 분화도와 종양맥관형성 정도는 일요인 분산분석, T-test 법으로 유의성을 검증하였으며, 종양맥관형성에 영향을 미치는 인자들은 다변량 더미 회귀분석으로 조사하였다. 생존분석에서 생존율과 종양맥관형성 정도의 상관성에 대한 유의성은 Log-rank 법을 이용하였고, 생존율에 영향을 미치는 인자는 비례위험 회귀모형을 이용하여 조사하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특징

대상환자의 평균 연령은 53.9세였고, 남녀비는 1.7:1이었으며, 병기는 Ib 18예(11.5%), II 39예(24.8%), IIIa 62예(39.5%), IIIb 38예(24.2%)였다. 대상환자의 평균 추적관찰기간은 43.7개월이었고 이 중 사망 57예(36.3%), 생존 62예(39.5%), 추적 불가능이 38예(24.2%)였으며, 평균 생존기간은 55.6개월이었다(Table 1). 종양맥관형성 정도는 종양 주변부에서 가장 심하였다(Fig. 1).

2. 종양맥관형성에 영향을 미치는 인자

대상환자의 평균 미세혈관수는 200배 시야에서

Table 1. Demographic Characteristics

Variables	Category	Alive	Dead	Total	
Age(years)	Range			24.0~88.5	
	Mean			53.9	
Sex	Male			100	
	Female			57	
Stage	Ib	T2N0M0	16	2	18
	II	T2N1M0, T3N0M0	26	13	39
	IIIa	T3N1M0, T2N2M0	40	22	62
	IIIb	T3N2M0	18	20	38
Survival duration(months)	Mean ± SE			55.6 ± 2.6	
Follow-up duration(months)	Mean ± SD			43.7 ± 33.6	

78.1±29.0(24~180)개였으며, 병기별 미세혈관수는 Ib 66.0±20.5개, II 72.9±28.2개, IIIa 77.9±28.4개, IIIb 89.4±31.4개(p=0.0165)로 Ib와 IIIb간에 유의한 차이가 있었다(Table 2).

단변량 분석결과 미세혈관수는 장막층 침윤여부(p=0.013), 림프절 전이정도(p=0.0078), 종양의 Borrmann type(III 또는 IV vs. I 또는 II p=0.0004) 등에 따라 차이가 있었으나, 세포 분화도(p=0.29), 종양의 위치(p=0.14), 종양의 크기(가장 긴 장경 평균=5.2 cm, >5 vs. ≤5 p=0.72), 연령(≥40 vs. <40 p=0.76) 및 성별(p=0.21) 등에 따라서는 차이가 없었다(Table 3).

미세혈관수에 독립적으로 영향을 미치는 인자로는 병기가 진행될수록(IIIb vs. Ib p=0.0041), 종양이 위체부 또는 위저부에 위치할수록 미세혈관수가 많았으나(p=0.0429), 세포분화도(p=0.3337), Borrmann type(III 또는 IV vs. I 또는 II p=0.0996), 종양의 크기(가장 긴 장경 평균=5.2cm, >5 vs. ≤5 p=0.5103), 연령(≥40 vs. <40 p=0.8916) 및 성별(p=0.1939) 간에 유의한 차이는 없었다(Table 4).

3. 종양맥관형성과 생존율

병기별 5년 생존율은 Ib 87.5%, II 67.5%, IIIa 60.7%, IIIb 24.4%(p=0.0001)였으며(Fig. 2), 평균 미세혈관수를 기준으로 생존율을 비교해 본 결과 미세혈관수가 78개이하인 군에서 78개보다 많은 군에 비해 예후가 양호하였다(p=0.0232)(Fig. 3).

예후에 독립적으로 영향을 미치는 인자로는 병기가 진행될수록(IIIb vs. Ib p=0.0017), 미세혈관수가 78개 보다 많은 군에서 예후가 불량하였고(p=

Fig. 1. Immunohistochemical staining for F-VIII RAg in tissue(X40: A, ×100: B) of a patient with gastric cancer stage IIIa. Microvessels are represented by brown clusters which stand out sharply from other tissue, and most frequent at the margins of carcinoma(M; normal muscle layer, P; periphery of tumor, C; center of tumor).

Table 2. Microvessel Count(200 fold) in Relation to Histologic Stage

Stage	No. of cases	Microvessel count(Mean ± SD)	p value
Ib	18	66.0 ± 20.5*	
II	39	72.9 ± 28.2	
IIIa	62	77.9 ± 28.4	
IIIb	38	89.4 ± 31.4*	0.0165
Total	157	78.1 ± 29.0	

*: Ib vs. IIIb: p<0.05

Table 3. Microvessel Count in Relation to Clinicopathologic Factors by Univariate Analysis

Variables	No. of cases	Microvessel count(Mean ± SD)	p value
T stage			
T2	29	66.1 ± 23.3	
T3	128	80.8 ± 29.6	0.013
N stage			
N0	48	73.3 ± 26.2*	
N1	69	74.3 ± 28.2*	
N2	40	90.3 ± 30.8	0.0078
Cell type			
Differentiated	30	73.1 ± 28.2	
Undifferentiated	127	79.2 ± 29.2	0.29
Borrmann type			
I or II	21	63.5 ± 16.5	
III or IV	136	80.3 ± 29.9	0.0004
Location			
Antrum	93	75.1 ± 25.4	
Body or Fundus	64	82.4 ± 33.3	0.14
Size#			
≤ 5	93	77.3 ± 28.0	
> 5	64	79.0 ± 30.5	0.72
Age			
< 40	22	76.4 ± 30.2	
≥ 40	135	78.4 ± 28.9	0.76
Sex			
Male	100	79.9 ± 27.4	
Female	57	74.9 ± 31.7	0.21

*: p<0.05 as compared with N2

#: cm in longest diameter: Mean ± SD = 5.2 ± 2.5cm

Table 4. Factors Affecting Angiogenesis Determined by Multiple Dummy Regression Analysis($r^2=0.1283$)

Variables	Category	Coefficient	p value
Stage	II vs. Ib	8.391485	0.2999
	IIIa vs. Ib	11.381571	0.1431
	IIIb vs. Ib	24.900530	0.0041
Cell type	Undiff. vs. diff.	5.739777	0.3337
Borrmann type	III or IV vs. I or II	11.646815	0.0996
Location	Body or Fundus vs. Antrum	9.487944	0.0429
Size(cm)	>5 vs. ≤5	-3.217588	0.5103
Age(years)	≥40 vs. <40	-0.896178	0.8919
Sex	Male vs. Female	6.298196	0.1937

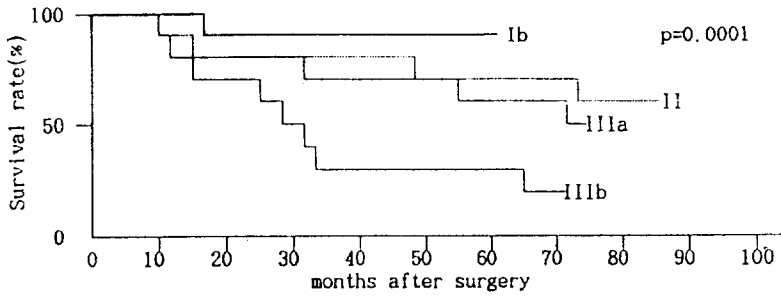


Fig. 2. Survival rate in relation to stage.

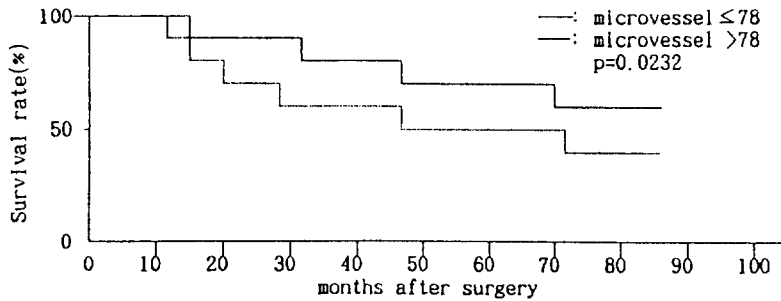


Fig. 3. Survival rate in relation to microvessel count.

Table 5. Risk Factors Affecting Overall Survival Rate Determined by Cox's Proportional Hazards Model

Variables	Category	p value	Risk Ratio
Stage	II vs. Ib	0.0891	3.848
	IIIa vs. Ib	0.0634	4.233
	IIIb vs. Ib	0.0017	11.527
Cell type	Undiff. vs. diff.	0.4385	1.311
Borrmann type	III or IV vs. I or II	0.4900	0.744
Location	Body or Fundus vs. Antrum	0.6573	0.876
Size(cm)	>5 vs. ≤5	0.3049	1.346
Age(years)	≥40 vs. <40	0.3621	0.730
Sex	Male vs. Female	0.2003	0.686
Chemotherapy	Yes vs. No	0.9331	1.027
Microvessel	>79 vs. ≤78	0.0281	1.963

0.0281), 세포분화도(p=0.4385), Borrmann type(III 또는 IV vs. I 또는 II p=0.4900), 종양의 위치(p=0.6537), 종양의 크기(가장 긴 장경 평균=5.2cm, >5 vs. ≤5 p=0.3049), 연령(≥40 vs. <40 p=0.3621), 성별(p= 0.2003), 그리고 항암요법 여부(p=0.9331)는 유의한 차이가 없었다(Table 5).

고 찰

맥관형성은 배란, 월경, 태반의 발달 등에서 정상적인 생리적 현상으로 나타나나, 당뇨병성 망막증, 고형암의 성장과 같은 병적인 경우에도 나타난다.³³

생리적 맥관형성은 대개 잘 조절되지만, 병적인 맥관형성은 혈관내피세포의 비정상적인 성장과 혈관의 비정상적 구조를 지니고 있으며, 특히 고형암은 일정한 크기 이상에서는 영양분 및 산소의 공급을 위한 새로운 혈관의 생성을 필요로 하는 맥관의존성을 지니고 있다.³⁴ 종양맥관형성이 종양의 지속적인 성장과 전이에 관여하며, 종양세포에서 여러가지 종양맥관형성 인자가 생성된다는 것이 알려져 왔다.^{18,35} 실제로 종양세포수가 10^6 개인 $1\sim 2\text{ mm}^3$ 가 신생혈관 생성없이 자랄 수 있는 종양의 최대 크기이며, 신생혈관의 생성과 종양세포의 성장속도와는 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다.¹⁴ 종양세포는 원발성 종양이 혈관을 생성한 후에 순환기계에 침투하며,³⁶ 새로 형성된 혈관은 성숙혈관에 비해 기저막이 분절되어 있어 누출이 잘 되어 전이를 용이하게 하는 특성을 지니고 있다.³⁷ 새로운 모세혈관은 세정맥의 발아에 의해 생성되며, 맥관형성은 기저막의 효소적 분해, 혈관내피세포의 이동, 혈관내피세포의 증식의 과정을 통해 이루어진다.¹⁴

종양맥관형성과 예후와의 관계는 피부흑색종,¹⁶ 유방암,¹⁸ 방광암,²⁰ 전립선암,²² 구강암,²³ 직장암²⁴ 및 자궁경부암²⁶ 등에서 의의있게 나타났고, 또한 독립적인 예후인자가 될 수 있다는 보고가 있었으나, 현재까지 위암에서의 종양맥관형성과 예후에 관한 연구는 비교적 드문 실정이다.²⁷⁻²⁹

위암의 병기별 5년 생존율은 국내에서 Ib 84.5%, II 53.7%, IIIa 40.7%, IIIb 25.4%로 보고되고 있으며,³⁸ 일본의 경우 Ib 81.8%, II 65.4%, IIIa 49.3%, IIIb 28.4%로 보고되고 있다.³⁹ 본 연구에서 병기 Ib에서 T1N1M0, 병기 II에서 T1N2M0, 병기 IIIa에서 T4N0M0, 병기 IIIb에서 T4N1M0가 제외되고, 총 157예 중 추적불가능이 38예 있었으나, 각각의 병기별 5년 생존율은 Ib 87.5%, II 67.5%, IIIa 60.7%, IIIb 24.4%로 김 등³⁸의 보고와 Miwa 등³⁹의 보고와 유사하였다. 위암의 생존율에 독립적으로 영향을 미치는 인자로는 암세포의 위벽층 침윤정도, 림프절의 전이정도, 종양의 위치, 인접장기 전이, 세포의 분화도, 종양의 육안적 형태, 수술의 범위, 연령 및 수술 후 보조요법 등이 보고되고 있으며,^{5,7} 한국인의 위암환자에서 독립적인 예후인자로는 연령, 위벽층 침윤정

도, 림프절 전이정도, 종양의 위치, 세포의 분화도, 종양의 육안적 형태 및 제 3기 환자에서 수술 후 보조요법 등이 보고된 바 있다.⁸ 특히 T2N0M0 및 T3N0M0기 위암환자에서의 예후인자에 대한 다변량 분석에서 종양이 장막층을 침윤한 경우와 Borrmann type III와 IV에서 예후가 불량하다고 보고되었다.⁴ 그러나 외과적 절제술과 항암요법의 발전으로 이러한 인자들만으로 예후를 판정하는데 문제점이 있어, 최근 수술 후 예후가 불량한 고위험군을 찾는 데 위암조직에서의 면역조직화학염색법이 많이 이용되고 있으며, 특히 P-glycoprotein 양성군,⁹ CD44 과표현군,¹⁰ p53 양성군,¹¹ 이수배수체(aneuploid)형, c-erbB-2 양성군, proliferating cell nuclear antigen(PCNA) 표현을 증가군¹² 및 Ki-67 표현을 증가군¹³ 등에서 예후가 불량하다고 보고되고 있다.

조직에서 미세혈관을 확인하는 방법으로 기존의 hematoxyline and eosin stain(H&E 염색)으로는 관찰이 어려워 이에 대한 많은 연구가 있었다. VBHE (Victoria blue plus hematoxylin-eosin double staining method)는 간단하고, 실용적이며, H&E 염색에 영향을 미치지 않고 탄력섬유를 염색하나 점막과 근섬유의 모세혈관은 탄력섬유가 없고, 점막근층의 탄력섬유와 혈관의 탄력섬유가 구별되지 않으며 종양모세혈관은 탄력섬유가 부족하여 염색되지 않는 경향이 있어 종양맥관 연구에 제한이 있다.²⁸ 최근 면역조직화학염색법의 발달로 혈관내피세포 표지자들(factor VIII 관련항원, blood group 특이항원(A, B, H), 6-keto-PGF1 alpha, Ulex europaeus I lectin, CD31 등)을 이용한 종양맥관형성에 관한 연구가 활발히 진행되고 있으나,⁴⁰⁻⁴² 현재까지 위암에서의 종양맥관형성과 예후에 관한 연구는 factor VIII 관련항원을 이용하였다.²⁷⁻²⁹ 혈관내피세포는 factor VIII를 합성하는 능력을 가지고 있으며,⁴³ 본 연구에서도 이에 대한 단클론 항체를 이용하여 면역조직화학염색법을 시행하였다. 종양맥관형성 정도를 평가하는데 유의사항으로는 첫째 H&E 염색된 조직절편들 중에서 종양의 침투성을 잘 나타내는 부위가 포함된 조직절편을 선택하여 면역조직화학염색법을 시행해야 하며, 둘째 가장 혈관생성이 왕성한 곳을 저배율(40X, 100X)에서 찾아 200X 시야(0.785 mm^2)에서 미세혈

관 수를 측정하고, 셋째 주변의 미세혈관, 종양세포, 교원 요소와 명확히 구분되고 갈색으로 염색된 단 하나의 혈관내피세포, 혈관내피세포 집락 또는 분지하는 혈관은 모두 하나의 혈관으로 간주하며, 경화 지역에서의 혈관은 제외하며. 넷째 두 명의 관찰자가 동시에 관찰할 수 있는 현미경을 이용하여 동의 하에 측정하며 차이가 있을 경우 경험있는 제 3의 관찰자에게 의뢰하고, 다섯째 격자가 있는 대안렌즈를 이용하여 혈관수를 측정해야 한다.^{18,29,32} 본 연구에서 상기 방법 중 파라핀에 포매된 위암 원발병소의 종양세포 및 인접 정상세포 중 종양세포가 위벽층을 가장 깊이 침투한 하나의 절편을 선택하여 면역조직화학염색을 시행한 것으로 종양이 장막층을 통과한 경우 인접부위 360도 전체의 절편을 선택하여 면역조직화학염색을 시행하지 않은 것이 연구의 제한점으로 생각된다. 종양맥관형성 정도는 종양세포와 인접 정상세포의 경계부에서 가장 심하다고 보고되고 있으며,^{18,29} 본 연구에서도 종양세포와 인접 정상세포의 경계부에서 종양맥관형성 정도가 가장 심하였다.

Maeda 등²⁹은 factor VIII 관련 항원에 대한 단클론 항체를 이용한 면역조직화학염색법을 시행한 후 단변량 분석결과 제 4기 위암의 종양세포가 제 1기 위암의 종양세포보다 미세혈관수가 많았으며, 림프절 전이가 있는 군에서 없는 군보다 미세혈관수가 많았으나, 미세혈관수와 분화도, 종양의 위벽층 침범정도, 혈관 침범 여부는 차이가 없는 것으로 보고하였으며, 지등²⁷은 제 2기 위암 및 제 3기 위암에서 제 1기 위암보다 미세혈관수가 많았으나, 세포분화도에 따른 미세혈관수는 차이가 없다고 보고하였다. 본 연구에서 단변량 분석결과 병기별 분석에서 IIIb 병기가 Ib병기 보다 미세혈관수가 많았으며, 장막층 침윤 여부, 림프절 전이 정도, Borrmann type 등에 따라 미세혈관수에 차이가 있었으나, 세포 분화도, 종양의 위치, 종양의 크기, 연령 및 성별 등에 따라서는 차이가 없었다. 미세혈관수에 독립적으로 영향을 미치는 임상 및 병리학적 인자로는 간 전이가 보고된 바 있으며,^{28,29} 본 연구에서는 병기가 진행될수록(IIIb vs. Ib p=0.0047), 종양이 위체부 또는 위저부에 위치할수록 미세혈관수가 많았으나(p=0.0395),

세포분화도, Borrmann type, 종양의 크기, 연령, 성별 간에 유의한 차이는 없었다. 그러나 다변량 더미 회귀분석의 결정계수(r^2)가 0.1283으로 상기 인자들에 의해 미세혈관수는 12.83%만 설명되고 있어 미세혈관수를 결정하는 또 다른 인자가 있을 것으로 생각된다. 현재까지 알려진 맥관형성인자로는 acidic fibroblast growth factor, basic fibroblast growth factor, angiogenin, transforming growth factor α , transforming growth factor β 등이 있으며, 맥관형성을 변조하는 인자로는 heparin과 copper 등이 있다.¹⁴

종양맥관형성 정도가 위암에서 간 전이와 관계있으며 독립적인 예후인자로 유용하다고 보고된 바 있으나,²⁹ 종양맥관형성 정도와 예후와의 관계를 규명하지 못한 보고도 있었다.²⁷ 본 연구에서 평균 미세혈관수를 기준으로한 단변량 분석결과 미세혈관수가 78개보다 많은 군에서 78개이하인 군에 비해 예후가 불량하였으며, 또한 비례위험 회귀모형을 이용한 다변량 분석결과 생존율에 독립적으로 영향을 미치는 인자로는 같은 조건에서 병기가 진행될수록 예후가 불량하였으며, 그리고 같은 조건에서 미세혈관수가 78개보다 많은 군에서 78개이하인 군에 비해 예후가 불량하였고, 그 상대적 위험도는 1.9배였다. 그러나 이 결과는 평균 미세혈관수를 기준으로한 것으로 '미세혈관수가 많을수록 예후가 나쁘다'는 가설을 증명하지는 못하였다. 수술 후 보조요법은 재발의 가능성이 높은 군 즉 예후가 불량한 군을 결정하는 인자에 의해 추출된 군에서 시행하여야 하며, 종양맥관형성 정도가 이러한 인자로서 비교적 유용하다고 생각된다. 최근 유방암, 직장암, 골육종에서 원발성 종양을 제거한 후에 원격전이가 더 빨리 일어나며, 이는 원발성 종양에서 분비되는 원격전이를 억제하는 종양맥관형성 억제인자인 angiostatin의 부족에 의하여 생기고, 동물실험에서 angiostatin의 투여로 부분적으로 전이가 억제된다고 보고된 바 있다.⁴⁴ 또한 *Aspergillus fumigatus*로부터 추출된 TNF-470이 동물실험에서 종양의 성장과 전이를 억제한다고 보고된 바 있다.⁴⁵

결론적으로 진행성 위암으로 근치적 위절제술을 시행한 환자의 위암조직에서 종양맥관형성 정도는 병기가 더 진행될수록 심하며, 비교적 유용한 독립

적인 예후인자로 생각된다. 앞으로 이에 대한 더 많은 연구에서 위암조직에서 종양맥관형성 정도가 예후인자로 확인되면, 수술 후 보조요법의 결정인자로 유용하며, 또한 종양맥관형성을 억제하는 인자에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 근치적 위절제술을 통해 얻은 위암조직에서 종양맥관형성 정도를 측정하여, 종양맥관형성 정도가 위암의 병기 및 종양세포 분화도와 관계가 있는지를 알아보고, 그리고 독립적인 예후인자로서 종양맥관형성 정도의 유용성을 검토해 보고자 본 연구를 시행하였다. **대상 및 방법:** 1986년 1월 1일부터 1989년 12월 31일까지 영동세브란스병원에서 근치적 위절제술을 시행받은 157명의 진행성 위암조직에서 factor VIII 관련항원에 대한 단클론 항체를 이용한 면역조직화학염색을 시행하여, 위암 원발병소 및 인접 정상조직에서 미세혈관이 가장 많은 부위를 200배의 현미경시야(0.785 mm²)에서 미세혈관 수를 측정하였다. **결과:** 대상환자의 평균 생존기간은 55.6개월이었으며, 평균 미세혈관수는 200배 현미경시야에서 78.1개였다. 병기별 미세혈관수는 Ib 66.0 ± 20.5개, II 72.9 ± 28.2개, IIIa 77.9 ± 28.4개, IIIb 89.4 ± 31.4개(p=0.0165)로 Ib와 IIIb간에 유의한 차이가 있었으나, 분화암과 미분화암의 미세혈관수는 각각 73.1 ± 28.2개, 79.2 ± 29.2개로 유의한 차이는 없었다. 미세혈관수에 독립적으로 영향을 미치는 인자로는 병기가 진행될수록(IIIb vs. Ib p=0.0041), 종양이 위체부 또는 위저부에 위치할수록 미세혈관수가 많았으나(p=0.0429), 세포분화도, 종양의 육안적 형태, 종양의 크기, 연령, 그리고 성별 간에는 유의한 차이가 없었다. 병기별 5년 생존율은 Ib 87.5%, II 67.5%, IIIa 60.7%, IIIb 24.4%(p=0.0001)였으며, 평균 미세혈관수를 기준으로 생존율을 비교해 본 결과 미세혈관수가 78개이하인 군에서 78개보다 많은 군에 비해 예후가 양호하였다(p=0.0232). 예후에 독립적으로 영향을 미치는 인자로는 병기가 진행될수록(IIIb vs. Ib p=0.0017), 미세혈관수가 78개보다 많은 군에서 예후가 불량하였으며(p=0.0281), 세포분화도,

종양의 육안적 형태, 종양의 위치, 종양의 크기, 연령, 성별, 그리고 항암요법 여부는 유의한 차이가 없었다. **결론:** 진행성 위암으로 근치적 위절제술을 시행한 환자의 위암조직에서 종양맥관형성 정도는 병기가 더 진행될수록 심하며, 유용한 독립적인 예후인자로 생각된다.

색인단어: 진행성 위암, 종양맥관형성, 예후인자

참 고 문 헌

1. 보건사회부. 한국인 암등록 조사자료 분석보고서. 대한암학회지 1989;21:151 - 216.
2. Sleisenger MH, Fordtran JS. Gastrointestinal disease. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993;776 - 777.
3. 서광욱, 김충배, 김명욱 등. 위선암 2789예의 생존률 및 예후인자. 대한외과학회지 1991;41:148 - 158.
4. 양한광, 오성태, 김진복. 제 2기 위암 환자에서의 예후인자에 대한 다변량 분석. 대한암학회지 1991;23:586 - 595.
5. Ichikura T, Tomimatsu S, Okusa Y, Uefuji K, Tamacuma S. Comparison of the prognostic significance between the number of metastatic lymph nodes and nodal stage based on their location in patients with gastric cancer. J Clin Oncol 1993;11:1984 - 1990.
6. Arak A, Kull K. Factors influencing survival of patients after radical surgery for gastric cancer. A regional study of 406 patients over a 10-year period. Acta Oncol 1994;33:913 - 920.
7. Nakajima T, Ota K, Ishihara S, Wkabayashi K, Nishi M. Multi-variate analysis of prognostic factors in gastric cancer with Cox' proportional hazards model. Gan To Kagaku Ryoho 1994;21:1768 - 1774.
8. Kim JP, Kim YW, Yang HK, Nor DY. Significant prognostic factors by multivariate analysis of 3929 gastric cancer patients. World J surg 1994;18:872 - 877.
9. Fujii H, Tanigawa N, Muraoka R, Shimomatsuya T, Tanaka T. Clinical significance of multidrug resistance and P-glycoprotein expression in patients with gastric carcinoma. J Surg Oncol 1995;58:63 - 69.

10. Washington K, Gottfried MR, Telen MJ. Expression of the cell adhesion molecule CD44 in gastric adenocarcinomas. *Hum Pathol* 1994;25:1043 - 1049.
11. Yonemura Y, Fushida S, Tsugawa K, et al. Correlation of p53 expression and proliferative activity in gastric cancer. *Anal Cell Pathol* 1993;5:277 - 288.
12. Takamura H, Yonemura Y, Hirono Y, et al. Correlation of DNA ploidy, c-erbB-2 protein tissue status, level of PCNA expression and clinical outcome in gastric carcinomas. *Gan To Kagaku Ryoho* 1993;20:788 - 95.
13. Yonemura Y, Kimura H, Ooyama S, et al. Immunohistochemical staining of proliferating cells in endoscopically biopsied tissues of gastric carcinomas with monoclonal antibody Ki-67. *Oncology* 1991;48:162 - 165.
14. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenetic factors. *Science* 1987;235:442 - 447.
15. Barnhill RL, Levy MA. Regressing thin cutaneous malignant melanomas are associated with angiogenesis. *Am J Pathol* 1993;143:99 - 104.
16. Craft PS, Harris AL. Clinical significance of tumour angiogenesis. *Ann Oncol* 1994;5:305 - 311.
17. Brem SS, Jensen HM, Gullino PM. Angiogenesis as a marker of preneoplastic lesions of the human breast. *Cancer* 1978;41:239 - 244.
18. 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.
19. Chodak GW, Haudenschild C, Gittes RF, Folkman J. Angiogenetic activity as a marker of neoplastic and paraneoplastic lesions of the human bladder. *Ann Surg* 1980;192:762 - 771.
20. Dickinson AJ, Fox SB, Persad RA, Holly J, Sibley GN, Harris AL. Quantification of angiogenesis as an independent predictor of prognosis in invasive bladder carcinomas. *Br J Urol* 1994;74:762 - 766.
21. Helpap B. Observations on the number, size and location of nucleoli in hyperplastic and neoplastic prostatic disease. *Histopathology* 1988;13:203 - 211.
22. Brawer MK, Deering RE, Brown M, Preston SD, Bigler SA. Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma. The role of neovascularity. *Cancer* 1994;73:678 - 687.
23. Williams JK, Carlson GW, Cohen C, Derose PB, Hunter S, Jurkiewicz MJ. Tumor angiogenesis as a prognostic factor in oral cavity tumors. *Am J Surg* 1994;168:373 - 380.
24. Saclarides TJ, Speziale NJ, Drab E, Szeluga DJ, Rubin DB. Tumor angiogenesis and rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1994;37:921 - 926.
25. Mariuzzi GM, Montironi R, Di Loreto C, Sisti S. Multiparameteric quantitation of the progression of the uterine cervix preneoplasia toward neoplasia. *Pathol Res Pract* 1989;185:606 - 611.
26. Wiggins DL, Granai CO, Steinhoff MM, Calabresi P. Tumor angiogenesis as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995;56:353 - 356.
27. 지종대, 권소영, 김재선 등. 진행성 위암의 예후에 있어서 종양맥관형성의 의의. *대한소화기병학회지* 1993;25:258 - 265.
28. Noguchi Y. Blood vessel invasion in gastric carcinoma. *Surgery* 1990;107:140 - 148.
29. Maeda K, Chung YS, Takatsuka S, et al. Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence in gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1995;13:477 - 481.
30. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH. Manual for staging of cancer. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott, 1988;69 - 74.
31. Sugano H, Nakamura K, Kato Y. Pathologic studies of human gastric cancer. *Acta Pathol Jpn* 1982;32 (Suppl2):329 - 347.
32. Gasparini G, Harris AL. Clinical importance of the determination of tumor angiogenesis in breast carcinoma: much more than a new prognostic tool. *J Clin Oncol* 1995;13:765 - 782.
33. Folkman J. Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 1985;43:175 - 203.
34. Gimbrone MA, Leapman SB, Cotran RS, Folkman J. Tumor dormancy in vivo by prevention of neovascularization. *J Exp Med* 1972;136:261 - 276.
35. Folkman J. The role of the angiogenesis in tumor

- growth. *Semin Cancer Biol* 1992;3:65 - 71.
36. Folkman J. What is the evidence that the tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990;82: 4 - 6.
37. Nagy JA, Brown LF, Senger DR, et al. Pathogenesis of tumor stroma generation: A critical role for leak blood vessels and fibrin deposition. *Biochem Biophys Acta* 1989;948:305 - 326.
38. 김진복. 최신외과학. 2nd ed. 서울: 일조각, 1995;808 - 809.
39. Miwa K. Japanese Research Society for gastric cancer: Evaluation of TNM classification of stomach cancer and proposal for its rational stage-grouping. *Jpn J Clin Oncol* 1984;14:385 - 410.
40. Ordonez NG, Batsakis JG. Comparison of Ulex europaeus 1 lectin and factor VIII-related antigen in vascular lesions. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108: 129 - 132.
41. Little D, Said JW, Siegel RJ, Fealy M, Fishbein MC. Endothelial cell markers in vascular neoplasms: An immunohistochemical study comparing factor VIII-related antigen, blood group specific antigens, 6-keto-PGF1 alpha, and Ulex europaeus 1 lectin. *J Pathol* 1986;149:89 - 95.
42. Longacre TA, Rouse RV. A new marker for vascular neoplasia. *Adv Anat Pathol* 1994;1:16 - 20.
43. Tannenbaum TH, Rick ME, Shafer B, Galnick HR. Subendothelial matrix of cultured endothelial cells contains fully processed high molecular weight von Willebrand factor. *J Lab Clin Med* 1989;113:372 - 378.
44. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, et al. Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that mediates that suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994;79:315 - 328.
45. Yamaoka M, Yamamoto T, Masaki T, Ikeyama S, Sudo K, Fujita T. Inhibition of tumor growth and metastasis of rodent tumors by the angiogenesis inhibitor O-(chloroacetyl-carbamoyl)fumagillol(TNF-470; AGM-1470). *Cancer Res* 1993;53:4262 - 4267.