대한병리학회지 1999; 33: 596~602

난소암종에서 종양 신생혈관형성과 병기와의 관계

계명대학교 의과대학 병리학교실 및 [1]산부인과학교실

장 은 숙·주 현 창·이 태 성[1]

Tumor Angiogenesis and Stage in Ovarian Carcinoma

Eun Sook Chang, Hyun Chang Joo, and **Tae Sung Lee**[1]

Departments of Pathology, [1]Obstetrics and Gynecology,
Keimyung University School of Medicine, Taegu 700-712, Korea

Tumor angiogenesis has been found to have prognostic significance in many tumor types for predicting an increased risk of metastasis. We assessed tumor vascularity in 28 cases of borderline malignancy and 71 cases of carcinoma of the ovary which had been resected and diagnosed, using the highly specific endothelial cell marker CD34. The numbers of microvessels were counted in 200× magnification in three highly vascularised areas. The numbers of microvessels in carcinomas were higher than that in the borderline malignancy of serous and mucinous tumors. The number of microvessels of mucinous carcinomas was significantly higher than that of serous carcinomas. There were neither significant differences in the number of microvessels according to histological tumor types (p=0.075) nor significant differences in the number of microvessels according to FIGO stages (p=0.072). But in serous carcinomas, the number of microvessels was higher in the FIGO III-IV stage than in the FIGO I-II stage (p=0.017). This study showed higher neovascularization in malignant tumor than borderline malignancy, and in the advanced stage (FIGO III-IV) than less advanced stage (FIGO I-II) of serous carcinomas. **(Korean J Pathol 1999; 33: 596~602)**

Key Words: Angiogenesis, Ovarian carcinoma, Microvessel, FIGO stage

서 론

종양의 성장과 전이가 신생혈관형성에 의존한다는 실험 연구들이 보고되었다.[1~4] 이런 신생혈관형성은 기존의 혈관으로부터 새로운 혈관이 자라나는 것을 의미한다.

새 종양이 1 mm^3 이상의 크기에 도달하면 종양세포 밀도의 계속적인 팽창을 위해서 새 모세혈관형성은 생겨나야 하고[5,6] 따라서 새 혈관생성의 필요성은 중요한 생물학적 과정일 뿐만 아니라 이렇게 형성된 새 혈관들은 능동적인 성장 촉진 물질을 분비하여 종양의 성장을 가속화하고[7] 종양세포가 순환내로 유입되는 기회를 증가시켜 주고[8,9] 나아가서 종양 세포가 전이하는 통로의 역할을 한다.[10]

신생혈관형성은 복잡한 다단계 과정으로 혈관 내피세포의 증식뿐만 아니라 기존의 혈관에서 새로운 혈관이 발아하기 용이하도록 단백 분해효소에 의해 기저막과 세포외 기질이 분해되고, 그리고 혈관 내피세포의 이주 및 분화 등의 과정이 필요하다.[11] 종양의 수술 후 재발 및 예후를 예측할 수 있는 인자를 찾으려는 많은 노력을 하여 왔다.[12,13] 수술 후 재발 위험이 높은 증례들을 선별하여 생존율을 보다 높이기 위해 미리 적극적인 대처를 취하기 위해서 종양에 신생혈관 밀도가 정확한 지표로 이용될 가능성이 있다고 생각된다.

저자들은 1991년부터 1996년까지 동산의료원에서 난소 절제 수술을 받은 악성 난소종양 138예 중에서 상피성 난소암종 99예를 대상으로 면역조직화학적 방법을 이용하여 종양의 신생혈관형성 정도를 측정하고 이들의 임상 기록 및 추적 조사 기록과 FIGO 분류 등을 참고

접 수: 1999년 3월 12일, 게재승인: 1999년 5월 26일
주 소: 대구시 중구 동산동 194번지, 우편번호 700-712
계명대학교 의과대학 병리학교실, 장은숙
E-mail: a349@dsmc.or.kr
* 이 논문은 1997년도 계명대학교 의과학연구소 특수과제연구비로 이루어졌음.
ISSN : 0379-1149

하여 적출된 난소암종의 대표적인 조직표본을 검토한 후 선별하여 이들의 파라핀 블록을 골라 내어서 혈관내피세포 표식자인 CD34 monoclonal antibody를 사용하여 면역조직화학 염색을 실시하여 광학현미경으로 40배에서 100배 배율로 미세혈관의 밀도가 높은 곳을 선택하여 200배 배율로 세어서 그 밀도를 측정하여 이들의 의미를 알아보고 조직학적 유형 및 그 병기에 따라 어떤 연관성이 있는지 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상 및 재료

1991년부터 1996년까지 계명대학교 동산의료원에서 난소 절제 수술을 받은 환자들로서 전에 치료받지 않았고 병리조직학적으로 진단된 경계성 악성 종양을 포함한 악성 종양 138명의 증례 중 슬라이드 및 파라핀 블록의 보존 상태가 온전하고 면역조직화학적 검사를 하기에 충분한 조직이 남아 있고 추적 조사가 된 환자로서 다른 합병된 암종이 없는 경우의 상피성 난소암종 99예를 선택하여 연구 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

(1) 임상기록 재검토: 연구 대상 환자들의 임상기록 및 병리 보고서를 검토하여 환자의 나이, 종양의 크기 및 림프절 전이 상태 등을 조사하였고 병기는 FIGO 분류법[14]에 따랐다. 환자의 연령은 수술 당시의 연령을 기준으로 하였다.

(2) 면역조직화학 염색 및 판정 기준: 각 증례당 형태학적으로 가장 잘 보존된 파라핀 블록 한 개를 선택하여 4 μm 두께로 절편을 만들어 100% xylene으로 파라핀을 제거한 후 100%, 90% 및 75% 알콜로 재수화하였다. 3% 과산화수소수를 15분간 작용시킨 후 Tris 완충액으로 3회 세척한 다음 protein blocker (DAKO, USA)를 30분간 도포하였다. 일차 항체는 CD34 항원에 대한 monoclonal antibody (CD34, Biogenex, USA)를 1 : 3000으로 희석하여 사용하였으며 상온에서 1시간 동안 반응시킨 후 Tris 완충액으로 3회 세척하였다. 그 후 이차 항체인 universal secondary antibody (DAKO, USA)를 상온에서 10분간 도포한 후 PBS 완충액으로 3회 세척하였다. 이어서 streptavidin-HRP (DAKO, USA)로 10분간 도포한 후 3회 세척하였다. DAB (Diaminobenzidine tetrachloride)를 2~3분간 도포하여 발색한 후 10% Mayer's hematoxylin으로 대조염색하였다.

(3) 미세혈관 수 측정: CD34 항체는 혈관내피세포의 세포질에 갈색으로 염색되었다. 신생혈관 수의 측정은 Bosari 등[15]의 방법에 따라 세정맥 및 모세혈관만을 포함시켰으며, CD34 항체에 양성이며 인접 세포군과 명백하게 분리되는 한 개의 내피세포 혹은 내피세포군을 하나의 혈관으로 세었고, 내강을 가진 경우 적혈구를 8개 이상 포함하거나 근육층을 가지는 큰 혈관은 제외하고, 섬유화가 심한 부위도 제외시켰다. 저배율 시야에서 탐색한 후 종양의 변연부 기질내에서 또 종양내 다른 부위에서 단위면적당 미세혈관 수가 가장 많은 3시야를 선택하여 이 부위를 광학현미경 200배 배율에서 혈관수를 계산하고 그 평균치를 산출하여 대표치로 사용하였다.

(4) 통계학적 분석: 신생혈관형성 정도와 조직학적 유형 및 FIGO 병기와의 상관관계 및 차이를 비교하기 위해서 Kruskal-Wallis test를 사용하였고 유의성은 $p<0.05$로 정하였다. 그리고 장액성 암종에서 FIGO병기 I-II와 III-IV로 나누어서 미세혈관 수의 차이가 있나를 보기 위하여 T-test를 사용하였고 역시 유의성은 $p<0.05$로 정하였다.

결 과

1. 병리조직학적 및 임상적 소견

상피성 난소암종 환자의 나이는 17세에서 79세였으며 30세 미만이 16예, 30~39세는 17예, 40~49세는 21예, 50~59세는 30예, 60~69세는 10예 그리고 70~79세는 5예이었다. 조직학적 유형별로 보면 장액성 저악성종양 (n=7), 점액성 저악성종양 (n=21), 장액성 암종 (n=35) 그리고 점액성 암종 (n=19)의 나이는 각각 평균 41±14.6 (범위: 21~63)세, 43±19.0 (범위: 17~78)세, 51±11.9 (범위: 23~76)세 그리고 38±11.1 (범위: 23~79)세였다. 이외에 자궁내막양암종 (n=9), 투명세포암종 (n=4), 미분화암종 (n=3) 그리고 혼합암종 (n=1) 의 나이는 각각 평균 51±9.0 (범위: 44~71)세, 49±8.7 (범위: 37~56)세, 55±13.6 (범위: 43~70)세 그리고 34세였다.

임상병기 (FIGO stage)에 따라 저악성종양을 제외한 71예의 빈도는 많은 순서대로 FIGO I 병기가 40예, III 병기가 17예, II 병기는 8예 그리고 IV 병기는 6예였다.

2. 신생혈관을 보기 위한 CD34 면역조직화학 염색성적

CD34에 양성반응을 보인 세포는 주로 종양 상피세포들의 바로 밑에 있는 기질내에서 군집으로 혹은 낱개로 흩어져서 많이 관찰되었고 종양 중앙부로 갈수록 수가 감소하는 경향이 있었다.

장액성 저악성종양(borderline malignancy)의 신생혈관 수는 평균 15.7인데 비하여 장액성 암종은 평균 34.9로 높았다.

점액성 저악성종양이 평균 34.9이었고 점액성 암종은 평균 51.5로서 역시 점액성 암종이 높았다. 따라서 장액성과 점액성 종양에서 미세혈관 밀도를 저악성과 악성 암종을 비교하니 단연 악성 암종에서 높았다.

저악성 중에서는 점액성 저악성종양이 장액성 저악성종양보다 높았다. 그리고 악성 자궁내막양 종양은 34.8

이었고 그 외 2예 이상이 있는 암종 유형에서는 모두 점액성 암종의 미세혈관 수보다 적었다 (Table 1). 조직학적 유형에 따른 미세혈관 밀도의 차이는 없었다 (p=0.075). 그러나 점액성 암종이 장액성 암종보다 미세혈관의 밀도가 높았다. 저악성을 제외한 장액성 및 점액성 암종들의 FIGO 병기별 미세혈관 수를 살펴보면 장액성 암종이 FIGO I 및 II 병기에서 평균 28.4인데 비해 FIGO III 및 IV 병기에서는 40.4로 더 높았으나 점액성 암종은 FIGO III 병기에서 42.5로 FIGO I 병기의 52.5보다 낮았다 (Table 2). 따라서 미세혈관의 빈도와 FIGO 병기 간의 유의한 상관관계는 없었다 (p=0.072). 그러나 장액성 암종을 예를 들면 FIGO III 병기와 IV 병기에 속한 19예들의 평균 미세혈관 수 40.4는 전체의 장액성 암종의 평균 미세혈관 수 34.9보다 훨씬 높았고 그 범위는 12.6에서 89.3이었다. 이를 더 상세히 알아보기 위하여 장액성암종을 FIGO I-II병기와 III-IV병기로 나누어 미세혈관 수에 차이가 있나 보기 위하여 T-test를 시행하였더니 III-IV 병기에서 더 많았다 (p=0.017). 한편 점액성 암종은 FIGO I 병기에 속한 17예들의 평균 미세혈관 수 52.5로서 그 범위가 20.3에서 114.3이었고 FIGO III 병기에 속한 2예는 42.5로서 FIGO I 병기보다 낮았으며 FIGO II 및 III 병기에 속한 증례는 없었다.

환자의 생존 상태를 보면 장액성 저악성종양 환자 7

Table 1. Microvessel counts according to the histologic type of ovarian carcinomas

Histologic type (n=99)	Mean value	Range
Borderline serous (n=7)	15.7	7.6～23.6
Borderline mucinous (n=21)	34.9	6.6～54.6
Serous carcinoma (n=35)	34.9	12.6～89.3
Mucinous carcinoma (n=19)	51.5	6.6～114.3
Endometrioid carcinoma (n=9)	34.8	10.6～56.6
Clear cell carcinoma (n=4)	27.1	15.3～33.6
Undifferentiated carcinoma (n=3)	29.7	21.6～37.0
Mixed carcinoma (n=1)	22.0	22.0

Table 2. Microvessel counts according to the FIGO stage of serous and mucinous adenocarcinomas (excluding borderline malignancy)

	FIGO stage	Mean value
Serous carcinoma	Stage I & II (n=16) (I 10, II 6)	28.4 (I 31.1, II 23.2)
	Stage III & IV (n=19) (III 14, IV 5)	40.4 (III 42.3, IV 35.2)
Mucinous carcinoma	Stage I & II (n=17) (I 17, II 0)	52.5 (I 52.5, II 0)
	Stage III & IV (n=2) (III 2, IV 0)	42.5 (III 42.5, IV 0)

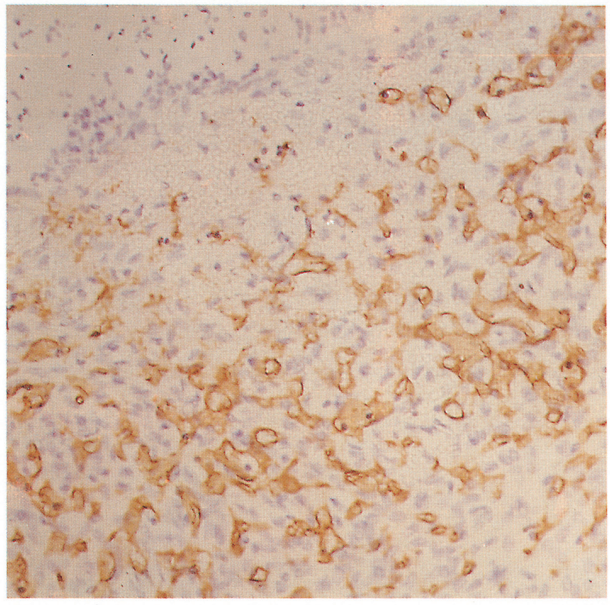

Fig. 1. Immunohistochemical stain for CD34. Representative example of mucinous cystadenocarcinoma showing high vascularization.

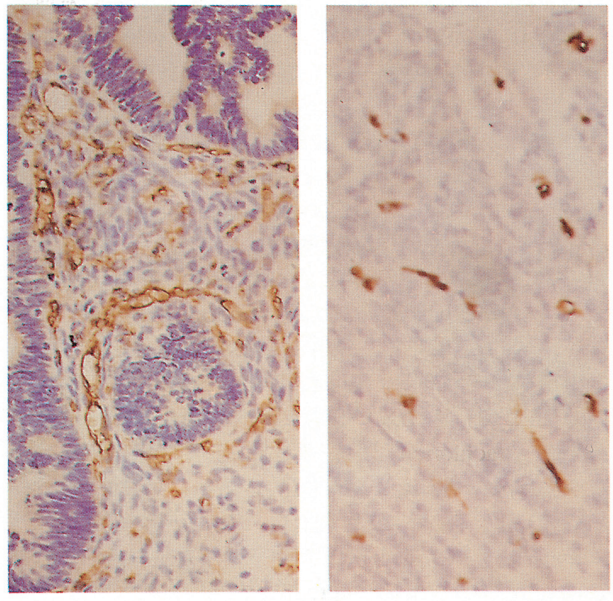

Fig. 2. Representative examples of papillary serous cystadenocarcinoma showing high (left) and low (right) vascularization.

명은 수술 후 1~6년 동안 모두 난소종양의 후유증 없이 생존하고 있었고 점액성 저악성종양 환자 21명 중 오직 1명이 수술 1년 후에 난소종양을 가지고 생존해 있었는데 수술당시 FIGO Ia 병기이었고 미세혈관 수는 30.6이었다. 장액성 암종 환자 35명 중 9명이 수술 후 1~6년동안 난소종양을 가지고 있었는데 FIGO IIIb 병기가 3명 (미세혈관 수, 평균 74.4), IIIc 병기가 1명 (미세혈관 수 27), IV 병기가 3명 (미세혈관 수, 평균 34.4), 그리고 FIGO Ia (미세혈관 수 27)와 IIc 병기 (미세혈관 수 29.6)가 각각 1명씩이었다. 장액성 암종 35명 중 5명이 난소암종으로 사망하였는데, 수술 1년 후, 3년 후, 4년 후에 각각 한명씩, 그리고 5년 후에 2명이 사망하였다. 이들은 수술 당시 FIGO IIIc 및 IV 병기에 각각 2명씩, 그리고 1명이 FIGO Ia 병기에 속해 있었다. 이들의 미세혈관 수는 FIGO IIIc에 41.3과 50.6으로 높았고 FIGO IV병기에 26.3과 47이었고, 그리고 FIGO Ia 병기에는 32.3이었다. 반면 점액성 암종 환자 19명 중 난소암종으로 사망한 예는 없었고 난소암종 수술 후 3년과 1년된 2명만이 난소암종을 가지고 생존하고 있었는데 이들은 수술당시 FIGO IIIa 병기였고 미세혈관 수는 각각 29와 56이었다. 나머지 17명은 모두 아무 후유증 없이 생존해 있었으며 수술당시 모두 FIGO I 병기에 속해 있었다. 자궁내막양 암종, 투명세포암종은 각각 1예가 난소암 수술 2년 후에 난소암을 가지고 생존하고 있었는데 미세혈관 수는 각기 46과 31.6로 평균 34.8과 27.1보다 높았고 미분화암종 1예는 FIGO IV 병기였는데 미세혈관 수는 37로 평균 30보다 높았다.

고 찰

내피세포 표식자인 CD34를 사용한 면역조직화학적 검사를 난소의 악성 상피성 종양에서 시행하여 신생혈관형성 정도를 측정하고 그 의미를 알아보고 또 조직학적 유형 및 병기에 따라 어떤 차이와 연관성이 있는지를 알아 보기 위하여 본 연구를 시행하였다. CD34는 세포표면 항원으로 선택적인 인체 조혈 조상세포(human hematopoietic progenitor cell)의 항원이고 105~120 KD transmembrane 당단백질로서 분화기의 특정 백혈구 항원과 또 혈관내피세포에서 발현된다. CD34 분자는 그 대부분이 인접한 내피세포들 사이에 지상돌기가 접합하는 곳에 있는 막돌기에 농축된다. 또 CD34는 다른 혈관 표식자들보다 더 균등하고 일관되게 염색된다[12]고 평가되었기에 본 연구에서도 사용하였다. 미세혈관 수를 측정하는 범위는 200배 배율의 범위안의 미세혈관 수를 측정하여 사용하였는데 대개 종양내보다 가장자리에서 더 많이 밀집된 신생혈관들이 보였다. 만약 신생혈관 생성이 일어나지 않으면 대부분의 고형성 종양은 직경 1~2 mm 이상 더 성장하지 못하는데 그 이유는 저산소증이 p53의 활성화에 의해서 apoptosis를 유발하기 때문이다.[15] 그래서 혈관과 종양세포와의 간격이 멀리 떨어지면 세포분열을 하는 종양세포의 수도 감소하며 병변은 더 이상 진행하지 않고 휴면 상태로 남아있게 된다. 즉 혈관 내피세포의 증식과 성장 속도를 제한하게 한다. 따라서 신생혈관의 형성은 고형성 종양이 성장하고 전이하기 위해서 필수적이다.[16] 종양은 최초에는 광범위한 혈관구조가 필요치 않고 확산에 의해서 영양공급을 받게되는데 이런 전혈관기(prevascular phase)에는 종양이 일정 크기를 유지하나 1 mm^3 이상의 크기로 커지면 반드시 신생혈관이 생겨야 한다. 이런 혈관기(vascular phase)가 시작되면 종전보다 빨리 성장하여 국소 침윤, 그리고 종국에는 전이하게 된다.[10,17] 신생혈관이 전이에 기여하는 이유는 신생혈관은 분절된 불완전한 기저막을 가지고 있고[18] 신생혈관의 내피세포가 단백질 분해효소인 collagenase와 plasminogen activator를 분비하기 때문에 종양세포가 성숙한 혈관에서 보다 용이하게 침입할 수 있기 때문이다.[19]

또 종양이 전이한 후에도 종양이 성장하기 위해서는 신생혈관이 필수적인 것으로 알려져 있다.[2~4] 즉 종양은 원발성 암종이나 전이 암종이나 간에 성장은 신생혈관형성에 달려 있다. 신생혈관형성 활성은 전이 이식된 종양세포가 성장하기 위해서도 필수적이다. 대개 원발암종이 활발한 신생혈관형성이 있으면 전이 이식된 종양세포도 역시 신생혈관형성이 활발하고 표적 장기에서 자랄 수 있다.[18]

종양의 신생혈관형성 기전은 일반적으로 개시, 증식/침범 그리고 성숙의 3기로 구분한다.

개시기에는 신생혈관형성 자극제인 vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF) 그리고 transforming growth factor-α (TGF-α)가 다양한 종양 세포에서 방출되고 이런 인자들이 혈관 내피세포 증식을 유도하고 동시에 세포외 기질과 결합하여 기질단백을 분해시켜서 모혈관의 기저막을 분해하여 모세혈관의 발아와 내피세포의 이동이 가능하게 한다. 이 이동세포의 기수 바로 다음 부위의 내피세포들이 증식하는데 이 때를 증식/침범기(proliferation/invasion phase)라 한다. 이 증식하는 세포들 뒷부분의 세포들이 분화하며 동시에 성숙하기 시작하여 모세혈관의 발아는 드디어 내강을 형성하기 시작한다. 세포외 기질의 합성과 분해과정을 통하여 결합조직이 재형성(remodeling)되고 새로 합성된 기저막을 가지고 분화된 내피세포가 모세혈관 내강을 형성하도록 변모하고 동시에 성장억제도 일어나는데 이 때를 성숙기(maturation phase)라 한다.[11]

Folkman[20]이 1971년에 실험결과에 의거하여 종양성장은 신생혈관형성과 밀접한 관계가 있다고 보고했고 그 후 1995년에는 종양의 성장에서 무혈관기(avascular phase)에서 혈관기(vascular phase)로 전환할 때에는 국소 침윤이 빨라지고 전이가 쉬워진다는 것을 실험적으로 입증하였다.[10] 이에 대해서 많은 연구가 이루어졌는데, 같은 해 Hollingsworth 등[12]은 진행성 난소암종 43예

를 분석한 결과 FIGO III 및 IV 병기의 진행성 난소암종에서 신생혈관형성이 유용한 예후인자가 될 수 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 오직 장액성 암종 35예 중에서 FIGO III과 IV 병기에 해당되는 19예의 신생 미세혈관 수는 40.4로서 이는 전체 FIGO I-IV 병기에서의 34.9보다 높았다. 그러나 본 연구에서 신생 미세혈관의 밀도와 전체 FIGO 병기간에 유의한 상관관계는 없었는데 (p=0.072) 이는 Abulafia 등[13]이 보고한 신생혈관형성 정도와 종양의 병기와의 사이에 상관관계가 없고 또 종양의 조직학적 유형과도 유의할만한 차이가 없다고 한 연구 결과와 일치한다. 본 연구에서 장액성 난소암종 수술 후 난소암종을 가지고 생존한 예 중에서 특히 FIGO IIIb 병기에 속한 3예는 미세혈관 수가 각각 62.3, 71.6, 89.3로 평균 74.4로서 매우 높았고 이는 FIGO IIIc (미세혈관수 27.0)와 IV 병기 (미세혈관 수, 평균 34.4)에 속한 예들에서보다 월등히 높았다. 또 장액성 난소암종으로 사망한 5예 중 FIGO IIIc 병기에 속한 2예는 미세혈관 수 50.6과 32.3으로 평균 45.9로 많이 높았고 또 FIGO IV 병기에 속한 2예는 미세혈관 수 26.3과 47.0으로 평균 36.6로 전체 평균 보다 다소 높았다. 점액성 난소암종 수술 후 난소암종을 가지고 생존한 예는 3예로서 1예는 FIGO Ia 병기 (미세혈관 수 42.0)였고 2예는 FIGO IIIa 병기 (미세혈관 수 29과 56로 평균 42.5)였다. 그 외에 자궁내막양 암종, 투명세포암종 그리고 미분화세포암종은 각각 1예씩 있었는데 자궁내막양 암종과 투명세포암종의 미세혈관 수는 각각 46.0과 31.6로 각기 유형별 평균 수 34.8과 27.0보다 높았고 FIGO Ia 병기였고 미분화암종은 미세혈관 수 37로 이 유형별 평균 수 30보다 높았고 FIGO IV 병기였다. 난소암종 수술 후 재발하거나 또는 난소암종으로 사망한 5예는 대부분이 FIGO III과 IV 병기이고 미세혈관 수는 평균 수보다 높았다. 단 장액성 암종 수술 후 암종을 가지고 생존한 FIGO IIIc와 IV 병기에 속한 2예만이 예외로 각기 27과 21.3의 낮은 미세혈관 수를 보였는데 연령은 67세와 56세이었다. 난소암종을 가지고 생존한 예들은 50대 이후가 6예로 가장 많았고 20대, 30대 그리고 40대에 각각 1예씩 있었다. 최근 Fox[21]가 1992년에서 1996년 사이에 발표된, 유방암종의 종양 신생혈관형성과 예후와의 관계에 대한 논문 22편을 분석한 결과에서 이 중 6편의 논문은 관계가 없다고 보고하였고 또 이 22편의 논문들에서 이들이 사용한 표식자들 중에서 CD34가 가장 민감한 표식자라고 평가하였다. 따라서 모든 종양에서 신생혈관형성 정도와 생태학적 악성 정도가 반드시 비례하지는 않는 경우도 있음이 알려졌다. 종양의 신생혈관형성 정도가 전이와 관계가 있다고 알려진 종양으로는 피하 흑색종,[22~24] 전립선암종,[25,26] 두경부의 편평세포암종,[27,28] 폐의 비소세포암종[29] 그리고 일부를 제외한 유방암종[18,30~32]이다. 1996년 Gasparini 등[33]은 일련의 항암화학요법 및 방사선치료를 받은 난소암종 환자에서 치료전 생검조직에서 종양내 미세혈관 밀도를 측정하였고 이 신생혈관형성 정도와 완전한 증상완화 사이에는 유의할만한 강한 역관계가 있음이 발견되었다고 하였다. 따라서 종양내 미세혈관 밀도의 측정은 항암치료에 높은 효과를 얻을 환자를 보다 더 정확하게 선별하는 데 유용하게 사용될 수 있다고 하였다. 즉 고형성 종양에서 신생혈관형성이 많으면 많을수록 전통적인 항암치료에 대한 효과가 적어진다고 주장하였다. 본 연구의 대상인 거의 모든 환자들이 난소암종 수술 후 항암화학치료를 1회 혹은 1회 이상 받았으나 신생혈관형성과 화학요법에 대한 반응도의 관계는 알아보지 못하였다.

본 연구에서 장액성 및 점액성 종양 중에서 미세혈관 밀도는 저악성에서보다 악성종양에서 높았고 저악성 중에서는 장액성 종양에서보다 점액성 종양에서 높았다. 악성종양 중에서는 점액성 암종에서 가장 높았다. 장액성 암종 중에서 FIGO III-IV 병기에 속한 19예 (19/35)는 미세혈관 수가 전체 병기에서 34.9인데 비해 42.5로 높았고 FIGO I-II 병기와 비교하여 유의하게 높았다 (p=0.017). 그러나 조직학적 유형과 이에 따른 미세혈관 밀도와의 관계에는 유의한 차이는 없었다 (p=0.075). 난소암종 수술 후 장액성 난소암종을 가지고 생존한 9예 중 5예는 미세혈관 수가 월등히 높았고 장액성 난소암종으로 사망한 5예 중 3예도 역시 높았다.

또 환자의 추적 조사가 1년에서 6년으로 충분히 길지 않아서 추후 대상 환자에 대한 병력 분석과 예후 인자와의 관계를 밝히고 아울러 미세혈관 밀도와 항암치료 효과에 대해서도 비교 분석해보는 것도 필요하다고 생각된다.

결 론

난소암종에서 신생혈관형성 정도를 측정하고 조직학적 유형 및 병기에 따른 차이와 연관성을 보기 위하여 1991년부터 1996년까지 동산의료원에서 진단된 저악성 종양 28예와 악성암종 71예를 대상으로 CD34 항체를 이용한 면역조직화학 염색을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 미세혈관 수는 장액성 및 점액성 종양의 저악성 종양에서보다 악성암종에서 높았다.

저악성 종양중에서는 장액성 종양에서 보다 점액성 종양에서 높았다.

2. 악성암종 중에서도 점액성 암종이 가장 높았으나 조직학적 유형에 따른 미세혈관의 밀도에는 유의한 차이는 없었다 (p=0.075).

3. 미세혈관의 밀도와 FIGO 병기간의 유의한 상관관계는 없었다 (p=0.072). 그러나 장액성 암종에서만은 FIGO III 및 IV 병기의 미세혈관 수가 40.4로 FIGO I 및 II 병기의 28.4보다 유의하게 높았다 (p=0.017).

이상의 결과로 난소암종에서 신생혈관형성은 악성도가 높은 암종에서 많으며 조직학적 유형과 병기와는 유

의한 차이가 없는 것을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Gimbrane MA, Leapman S, Cotran RS, Folkman J. Tumor growth neovascularization: An experimental model using rabbit cornea. J Natl Cancer Inst 1974; 52: 413-27.
2. Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. Semin Cancer Biol 1992; 3: 65-71.
3. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? J Natl Cancer Inst 1990; 82: 4-6.
4. Folkman J, Shing Y. Minireview, Angiogenesis. J Biol Chem 1992; 267: 10931-4.
5. Paweletz N, Knierim M. Tumor related angiogenesis. Crit Rev Oncol Hematol 1989; 9: 197-242.
6. Raibatti D, Vacca A, Roncali L, Dammacco F. Angiogenesis under normal and pathological conditions. Haematologica 1991; 76: 311-20.
7. Rak JW, Hegmann EJ, Lu C, Kerbel RS. Progressive loss of sensitivity to endothelium derived inhibitors expressed by human melanoma cells during disease progression. J Cell Physiol 1994; 159: 245-55.
8. Moscatelli D, Gross J, Rifikin D. Angiogenic factors stimulate plasminogen activator and collagenase production by capillary endothelial cells. J Pathol 1993; 170 (suppl): 388.
9. Hart IR, Saini A. Biology of tumor metastasis. Lancet 1992; 339: 1453-7.
10. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid, and other disease. Nature 1995; 1: 27-31.
11. Strömblad S, Cheresh DA. Cell adhesion and angiogenesis. Cell Biology 1996; 6: 462-8.
12. Hollingsworth HC, Kohn EC, Steinberg SM, Rothenberg ML, Merino MJ. Tumor angiogenesis in advanced stage ovarian carcinoma. Am J Pathol 1995; 147: 33-9.
13. Abulafia O, Triest WE, Sherer DM. Angiogenesis in primary and metastatic epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 541-7.
14. International Federation of Gynecology and Obstetrics Cancer Committee. Staging announcement. Gynecol Oncol 1986; 26: 383.
15. Cortran RS, Kumar V, Robbins SL. In: Cortran RS, Kumar V, Collin ST, eds. Robbins pathologic basis of disease, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999; pp301.
16. Pluda JM. Tumor associated angiogenesis: Mechanisms, clinical implications, and therapeutic strategies. Semin in Oncol 1997; 24: 203-18.
17. Folkman J. Tumor angiogenesis. Adv Cancer Res 1985; 43: 175-203.
18. Weidner N, Folkman J, Pozza F, Bevilaqua P, Allred EN, Moore DH, Meli S, Gasparini G. Tumor angiogenesis: A new significant and independent prognostic indicator in early stage breast carcinoma. J Natl Cancer Inst 1992; 84: 1875-87.
19. Moscatelli D, Gross JL, Rifkin DB. Angiogenic factors stimulate plasminogen activator and collagenase production by capillary endothelial cells. J Cell Biol 1981; 91: 201a.
20. Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. N Engl J Med 1971; 285: 82-6.
21. Fox SB. Commentary tumour angiogenesis and prognosis. Histopathology 1997; 30: 294-301.
22. Srivastava A, Laidler P, Davies RP, Horgan K, Hughes LE. The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate thickness (0.76～4.0 mm thick) skin melanoma: A quantitative histologic study. Am J Pathol 1988; 133: 419-23.
23. Herlyn M, Clark WH, Rodeck U, Mancianti ML, Jambrosic J, Koprowski H. Biology of tumor progression in human melanocytes. Lab Invest 1987; 56: 461-74.
24. Srivastava A, Laidler P, Hughes LE, Woodcock J, Shedden EJ. Neovascularization in human cutaneous melanoma: A quantitative morphological and Doppler ultrasound study. Eur J Cancer Clin Oncol 1986; 22: 1205-9.
25. Weider N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. Am J Pathol 1993; 143: 401-9.
26. Wakui S, Furusato M, Itoh T, et al. Tumor angiogenesis in prostatic carcinoma with and without bone marrow metastasis: A morphometric study. J Pathol 1992; 168: 257-62.
27. Williams JK, Carlson GW, Cohen C, Derose PB, Hunter S, Jurkiewcz MJ. Tumor angiogensis as a prognostic factor in oral cavity tumors. Am J Surg 1994; 168: 373-80.
28. Albo D, Granick MS, Jhala N, Atkinson B, Solomon MP. The relationship of angiogenesis to biological activity in human squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Plast Surg 1994; 32: 588-94.
29. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, Squartini F, Angeletti CA. Relation of neovascularization to metastasis of non-small cell lung cancer. Lancet 1992; 340: 145-6.
30. 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.
31. Horak ER, Leek R, Llenk N, et al. Angiogenesis assessed by platelet/endothelial adhesion molecule antibodies, as indicator of node metastases and survival in breast cancer. Lancet 1992; 340: 1120-4.

32. Bosari S, Lee AKC, DeLellis RA, Wiley BD, Heatley GJ, Silverman ML. Microvessel quantitiation and prognosis in invasive breast carcinoma. Hum Pathol 1992; 23: 755-61.

33. Gasparini G, Bonoldi E, Viale G, et al. Prognostic and predictive value of tumour angiogenesis in ovarian carcinomas. Int J Cancer 1996; 69: 205-11.