

# 국소적 신세포암에서 신생혈관형성이 예후에 미치는 역할

## The Prognostic Role of Tumor Angiogenesis in Localized Renal Cell Carcinoma

Bong Kee Choi, Choal Hee Park, Kwan Kyu Park\*

From the Department of Urology and Pathology,\*  
Keimyung University, School of Medicine, Taegu, Korea

대한비뇨기과학회지  
제41권 제8호 2000년

**Purpose:** Microvessel density (MVD) is a significant prognostic factor in many cancers, but its clinical significance has not been fully evaluated in renal cell carcinoma. The objective of this study was to determine the relationships between MVD and various histopathologic features as well as clinical outcome in patients with localized renal cell carcinoma.

**Materials and Methods:** Microvessel count (MVC) was quantified by using immunohistochemical staining of endothelial cells for factor VIII related antigen of 38 specimens taken from patients with pathologic stage T1 or T2 renal cell carcinoma. Individual microvessels were counted in 200x field overlying the area of highest neovascularization.

**Results:** Mean follow up was 56.3 months (24.5-86.7 months). 7 patients (18.4%) died of renal cell carcinoma and 2 patients (5.2%) had distant metastasis. Overall mean MVC was 16.6 in 400x field. MVC was significantly higher in clear cell type ( $p=0.03$ ) and greater than 7 cm size carcinoma ( $p=0.02$ ) than in non-clear cell type and less than 7 cm size carcinoma. There was correlation of MVC and higher nuclear grade ( $p=0.04$ ), larger tumor size ( $p=0.03$ ) according to progression. But, there was no significant correlation between MVC and either histologic pattern, cell type or cancer specific survival.

**Conclusions:** Despite lack of correlation with survival, evaluation of microvessel density may be of appreciable value in the assessment of prognosis for localized renal cell carcinoma. (Korean J Urol 2000; 41: 911~6)

계명대학교 의과대학 비뇨기과  
학교실 및 병리학교실\*

최봉기·박철희·박관규\*

접수일자 : 2000년 3월 29일  
채택일자 : 2000년 6월 28일

교신저자 : 박 철 희  
계명대학교 동산의료원  
비뇨기과  
대구시 중구 동산동  
194번지 ☎ 700-712  
전 화 : 053) 250-7642  
e-mail : chp@dsmc.or.kr

**Key Words:** Renal cell carcinoma, Angiogenesis, Microvessel density, Factor VIII

## 서 론

근치적 신절제술에 의한 국소적 신세포암의 완치율은 50-65%에 불과하며 술후 30-60%에서 전이암이 발견되기도 한다.<sup>1</sup> 같은 병기라 하더라도 원격전이와 생존율에 차이가 있을 수 있으며, 결국 암으로 사망하게 되는 중요한 이유로는 이미 진단 당시에 발견되지 않았던 미세전이가 있기 때문이다. 신세포암 환자를 치료하는데 있어서 중요한 문제는 종양의 악성 짐재력을 예측하는 것이다. 전통적으로 신세포암 환자의 예후는 병기와 가장 관련이 있으며 다음으로 혼화도 및 종양의 크기가 예후에 영향을 주는 것으로

알려져 있다. 이외에도 세포의 종류, 조직학적 분화도, 조직세포의 성장형태, DNA 지수 등의 다양한 인자가 예후를 예측함에 있어 유용하다고 알려져 있지 만 임상에 적용하는데는 제한적이다.<sup>1-3</sup>

최근에 여러 연구에서 정상 신실질에 비해 신세포암에서 신생혈관형성이 증가됨을 보고하고 있고,<sup>4</sup> 다양한 면역조직화학적 방법에 의한 미세혈관밀도의 정도와 종양의 성장, 원격전이의 위험도간에 직접적인 상관관계가 있음이 알려져 있으나 상반되는 보고도 있다.<sup>5,7</sup> 이에 저자들은 국소적 신세포암에서 종양의 신생혈관형성과 임상적, 병리학적 인자들과의 관계를 알아보고자 하였다.

\*이 논문은 1999년도 계명대학교 의과학연구소 특수과제 연구비로 이루어졌음.

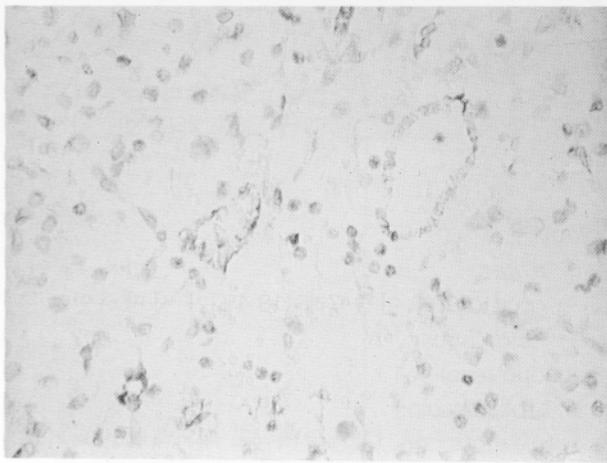


Fig. 1. Immunoperoxidase staining for factor VIII related antigen demonstrating endothelial cells of microvessels in renal cell carcinoma (x400).

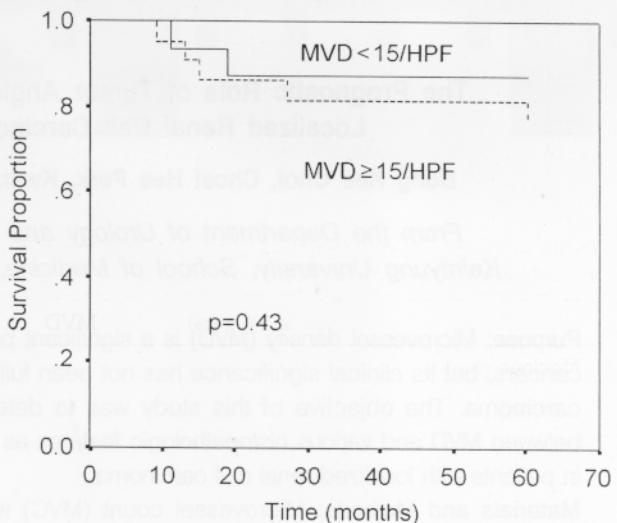


Fig. 2. Cumulative survival curves in low and high MVD groups. It shows some difference, but it was not significant statistically.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

1990년 3월부터 1997년 2월까지 본원에서 근치적 신절제술을 시행받고 병리학적으로 국소적 신세포암으로 확진된 환자 중 파라핀 포매블록의 보관 상태가 양호하며 5년 이상 추적 관찰이 가능했던 38례를 대상으로 하였다. 병기는 American Joint Committee on Cancer (AJCC)에서 제정한 1997년도 TNM system에 따라 종양의 크기 7cm을 기준으로 분류하였다. 환자의 생존, 술후 재발 및 전이 여부 등 추적 조사는 각 환자의 외래기록지를 검토하였으며 추적 조사가 끊긴 환자에 대하여는 전화를 이용하여 생존 여부를 확인하였다.

### 2. 연구 방법

#### 1) 면역조직화학적 염색

미세혈관밀도를 보기 위한 Factor VIII related antigen에 대한 염색은 4μm 두께의 파라핀 절편을 슬라이드에 부착시키고 60°C에서 1시간 동안 방치한 후 xylene과 알코올로 탈 파라핀 및 탈수를 하였다. 내인성 peroxidase의 차단을 위해 메탄올과 30% 과산화수소수가 9:1의 비율로 섞인 용액에서 15분간 처리하고 PBS (phosphate buffered saline, pH 7.2)로 수세하였다. 그 후 포르말린 고정으로 조직 내에 감추어진 항원을 노출시키기 위해 1% zinc sulfate 용액에 담구어 microwave oven을 이용하여 15분간 가열하였다. 실온에서 20분 가량 식힌 후 30분간 normal horse serum (Vectastain Elite kit)을 가한 후 일차항체인 rabbit

anti-human Factor VIII related antigen (DAKO, Santa Barbara, CA, USA)를 1:100으로 희석하여 2시간 동안 37°C에서 반응시켰다. PBS로 수세하고 이차항체인 LSAB-Kit (DAKO, Santa Barbara, CA, USA)를 가하여 37°C에서 15분간 둔 후 PBS로 다시 수세하였다. 그 후 peroxidase-conjugated streptavidin (DAKO, Santa Barbara, CA, USA) 1:500을 37°C에서 15분간 반응시킨 후 PBS로 수세하고 DAB (3, 3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride)로 10-20분간 실온에서 발색시키고 Mayer's hematoxyline으로 대조염색을 실시하였다. glycerin으로 봉입하여 현미경으로 검사하였다.

#### 2) 염색조직의 판독

미세혈관밀도는 저배율 시야에서 가장 혈관분포가 높은 부위를 무작위로 세군데 선정하여 400배 시야에서 미세혈관수를 세어 그 평균치를 구하였다. 적혈구보다 8배 이상 크거나 종양 밖에 위치한 혈관은 제외하였다. 미세혈관에서 분리되어 있는 내피세포 또는 내피세포의 군락이나 혈관 내강이 보이지 않는 경우도 미세혈관에 포함시켰다. 미세혈관수가 15개 이상을 고밀도군으로, 15개 미만을 저밀도군으로 분류하였다 (Fig. 1).

#### 3) 통계학적 분석

통계학적 처리는 SPSS 프로그램을 이용하였다. 미세혈관밀도와 핵등급, 세포 종류, 조직학적 형태, 종양의 크기, 재발 및 전이율과의 연관관계는 카이자승 검정, independent t-test 및 ANOVA로 분석하고 Kaplan-Meier의 생존 분석을 시도하여 p value가 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 의미가 있는 것으로 판정하였다.

## 결과

평균 연령은 59.8세 (47-75세)이었고 남녀비는 3.2:1 (29:9)이었다. 추적 관찰 기간은 평균 56.3개월 (24.5-

**Table 1.** Clinical and histopathologic characteristics in 38 patients with localized real cell carcinoma

Variable	No. of Pts. (%)	MVD
<b>Nuclear grade</b>		
Low	27 (71.1)	11.5
High	11 (28.9)	17.3
<b>Cell type*</b>		
Clear	30 (78.9)	15.9
Non clear	8 (21.1)	8.3
<b>Histologic pattern</b>		
Papillary	3 (7.9)	7.6
Non papillary	35 (92.1)	12.7
<b>Tumor size*</b>		
< 7cm	22 (57.9)	9.4
≥ 7cm	16 (42.1)	17.3
Total	38 (100)	16.6

\*p<0.05

**Table 2.** Mean microvessel densities according to progression and histopathologic characteristics

	Non progressors		Progressors	
	No. of Pts. (%)	MVD ( $\pm$ SD)	No. of Pts. (%)	MVD ( $\pm$ SD)
<b>Nuclear grade</b>				
Low grade	22 (81.5)	10.4 ( $\pm$ 3.9)	5 (18.5)	16.7 ( $\pm$ 9.3)
High grade	7 (63.6)	14.8 ( $\pm$ 6.5)	4 (36.4)	21.7 ( $\pm$ 15.4)*
<b>Cell type</b>				
Clear cell	24 (80)	15.1 ( $\pm$ 5.6)	6 (20)	19.4 ( $\pm$ 11.4)
Non clear cell	5 (62.5)	6.9 ( $\pm$ 5.2)	3 (37.5)	10.8 ( $\pm$ 4.5)
<b>Histologic pattern</b>				
Papillary	2 (66.7)	4.3 ( $\pm$ 2.3)	1 (33.3)	14.4
Non papillary	27 (77.1)	13.4 ( $\pm$ 6.2)	8 (22.9)	18.2 ( $\pm$ 11.3)
<b>Tumor size</b>				
< 7cm	19 (86.4)	8.4 ( $\pm$ 4.6)	3 (13.6)	15.8 ( $\pm$ 9.2)
≥ 7cm	10 (62.5)	14.4 ( $\pm$ 6.7)	6 (37.5)	22.1 ( $\pm$ 13.3)*
Total	29 (76.4)	12.4 ( $\pm$ 12.3)	9 (23.6)	17.1 ( $\pm$ 14.7)

MVD, microvessel density, \*p<0.05 compare to non progressors

86.7개월)이었다. 핵등급 (nuclear grade)에 따라 저등급 (low grade)인 1, 2등급은 27례 (71.1%), 고등급 (high grade)인 3, 4등급은 11례 (28.9%)였다. 세포 종류에 따라서는 투명세포형이 30례 (78.9%), 비투명세포형이 8례 (21.1%)였다. 조직학적 형태에 따라서는 유두상이 3례 (7.9%), 비유두상이 35례 (92.1%)였다. 종양의 크기는 7cm 이상이 22례 (57.9%), 7cm 미만이 16례 (42.1%)였다 (Table 1). 9례 (23.6%)에서 추적 관찰 중에 원격 전이가 있었으며 이중 7례 (18.4%)가 사망하였고 (평균 생존기간은 1.7년), 2례는 생존해 있었다 (추적 관찰 기간은 각 4.1년과 5.7년). 29례에서 재발이나 원격 전이의 증거없이 생존해 있으며 추적 관찰 기간은 5.1년에서 8.3년으로 평균 5.9년이었다.

미세혈관수는 400배 시야에서 3.6개부터 47.5개까지로 평균 16.6개였다. 기존의 병리학적 예후인자에 따라 미세혈관밀도의 분포를 살펴보았다 (Table 1). 핵등급에 따라서 저핵등급군은 11.5, 고핵등급군은 17.3이었고, 세포 종류에 따라서는 투명세포형이 15.9, 비투명세포형은 8.3이었다. 조직학적 형태에 따라서는 유두상군이 7.6, 비유두상군이 12.7이었으며 종양의 크기에 따라서는 7cm 이하군이 9.4, 7cm 이상군이 17.3이었다. 미세혈관수는 비투명세포형에 비해 투명세포형에서 유의하게 높게 나타났으며 ( $p=0.03$ ), 종양의 크기가 7cm 이상인 군에서 유의하게 증가되었다 ( $p=0.02$ ) (Table 1). 조직학적 형태 및 핵등급과 미세혈관밀도는 상관관계를 보이지 않았다.

재발 및 원격전이가 있었던 진행군과 없었던 비진행군에서 미세혈관밀도를 비교하였을 때 비진행군은 12.4 ( $\pm 12.4$ ), 진행군은 17.1 ( $\pm 14.7$ )로서 양군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 진행군에서 고해등급인 경우 ( $p=0.04$ )와 종양의 크기가 7 cm 이상 ( $p=0.03$ )인 경우는 비진행군에 비해 유의하게 미세혈관밀도가 증가되어 있었다 (Table 2). 미세혈관밀도 15개를 기준으로 하여 Kaplan-Meier 생존곡선을 구해 보았을 때 고밀도군에 비해 저밀도군에서 생존기간이 길어지는 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다 (Fig. 2). 7cm을 기준으로 동일한 병기 내에서 미세혈관밀도에 따라 생존곡선을 분석하려 하였으나 중례수가 적어 통계적으로 유의하지 않았다.

## 고 칠

신생혈관형성은 성장, 번식, 창상 치유와 같은 생리적 과정 뿐만 아니라 악성 종양을 포함한 많은 질병의 병리에 필수적인 요소이다. 종양은 직접적으로 혈관형성물질을 분비할 뿐만 아니라 세포외 기질에 저장되어 있는 혈관형성화합물을 활성화거나 방출함으로써 신생혈관형성을 촉진한다.<sup>8</sup> 종양의 혈관분포는 종양에 침윤된 림프구, 대식세포, 비만세포에 의해 분비되는 혈관형성물질에 의해서도 증가될 수 있다.

만약 신생혈관형성이 일어나지 않으면 대부분의 고형종양은 1-2mm 이상 성장하지 못하는데, 그 이유는 저산소증으로 인하여 p53이 활성화되고 세포고사(apoptosis)가 유발되기 때문이다. 혈관과 종양세포의 간격이 멀어지게 되면 세포분열을 하는 종양세포의 수도 감소하며 병변은 더 이상 진행하지 않고 휴면상태로 남아있게 된다. 즉 혈관내피세포의 증식과 성장속도가 제한된다. 따라서 신생혈관형성은 고형종양이 성장하고 전이하기 위해서는 필수적이다.<sup>9</sup> 종양은 최초에 눈 광범위한 혈관구조가 필요치 않고 확산에 대해서 영양공급을 받게 되는데 이런 전혈관기(pre-vascular phase)에는 종양이 일정 크기를 유지하나 2 mm 이상의 크기로 커지면 반드시 신생혈관이 형성되어야 한다. 혈관기(vascular phase)가 시작되면 종전보다 빠르게 성장하여 국소 침윤이 이루어지고 종국에는 원격전이가 일어난다.<sup>10</sup>

또한, 전이가 일어난 이후에도 종양이 성장하기 위해서는 신생혈관형성이 필수적인 것으로 알려져 있다.<sup>5</sup> 따라서, 종양은 원발성 암이나 전이암 모두에서 성장은 신생혈관형성에 의해 좌우되며, 대개 원발암에서 활발한 신생혈관형성이 있으면 전이암 역시 신생혈관형성이 활발하게 표적 장기에서 성장할 수 있다.

신생혈관을 정량화하기 위해서 von Willebrand's factor (factor VIII)과 같은 혈관내피특이항원 또는 세포표면항원인 CD31, CD34에 대한 항체를 이용한 면역조직화학적 염색이 시행된다. 미세혈관밀도에 관한 연구는 현재 유방암, 폐암, 대장암, 위암, 자궁경부암 등에서 많이 되고 있으며, 비뇨기 종양부분에서는 전립선암과 방광암에서 특히 많은 보고가 있어 병리소견 및 예후와 상관관계가 있음이 증명되고 있다.<sup>11-16</sup> 그 외 악성 흙색종, 두경부의 편평세포암에서도 유사한 보고가 있다. Weidner<sup>6</sup>는 미세혈관밀도가 침윤성 유방암을 가진 여성에서 임파선과 원격전이의 독립적인 예측인자이며, 적극적인 보조치료가 도움이 되는 환자를 선택하는데 도움이 될 수 있다고 하였다.

이상의 결과를 모델로 해서 여러 연구자들이 신세포암에서도 미세혈관밀도의 예후적 중요성을 평가하려고 하였으나 상반된 결과를 나타내고 있다. Yoshino 등<sup>17</sup>은 T1과 T2 병기의 국소적 신세포암 환자 45명을 대상으로 하여 미세혈관밀도에 대해 연구하였다. 전이가 있었던 군에 비해 3년간 질병없이 생존했던 환자군에서 평균 미세혈관밀도가 유의하게 낮았으며, 현미경 200배 시야에서 30개 이하의 미세혈관밀도를 가진 환자군의 생존율이 30개 이상군보다 유의하게 높았다고 하였다. 그리고, 다변수 분석에서 유일하게 의미가 있는 예후에 대한 예측인자가 종양의 미세혈관밀도였다고 보고하였다. Nativ 등<sup>18</sup>도 국소적 신세포암 36례에서 미세혈관밀도는 세포 종류, 조직학적 형태 또는 종양 크기와 상관관계가 없었으나, 현미경 400배 시야에서 미세혈관수가 8개 이하인 군의 생존율이 8개 이상인 군에 비해 생존율이 높았으며, 다변수 분석에서 미세혈관밀도가 가장 유의했던 독립적 예후인자라고 보고하였다.

이와는 반대로 MacLennan과 Bostwick<sup>19</sup>은 신생혈관형성과 생존율간에는 상관관계가 없었다고 하였다. 또한, 신세포암의 예후인자로 알려져 있는 종양 등급, 병리학적 병기와 미세혈관밀도 사이에 관련성이 없었다고 보고하였다. Delahunt 등<sup>20</sup>은 150례의 투명형 신세포암을 대상으로 미세혈관밀도 및 종양미세혈관면적에 대해 조사하였다. 분화도 또는 병기와 미세혈관밀도 사이에는 유의한 상관관계가 있었지만 종양 미세혈관면적과는 상관이 없었다. 400배 시야에서 미세혈관밀도 40개를 기준으로 하였을 때 양군에서 생존곡선에 유의한 차이가 있었으며 미세혈관밀도가 높을수록 생존기간도 길어졌다고 보고하였다. Kohler 등<sup>21</sup>도 저등급에서 고등급의 신세포암으로 진행할수록 반비례적으로 미세혈관밀도는 감소하여 예후적인 가치가 결여되어 있다고 보고하였다.

지금까지 상반된 결과는 다음의 가설로 설명이 가능하다. 첫째, 전이를 용이하게 하는 신생혈관형성

과정은 특정한 혈관형성 인자를 생성하는 분화가 잘 된 종양세포를 필요로 한다.<sup>22</sup> 신생혈관형성 초기에는 확산에 의해서 영양분과 산소가 공급되며 부산물이 방출되어 종양의 성장을 촉진한다.<sup>23</sup> 그러나, 고등급의 종양은 매우 빠르게 성장하여 신생혈관이 형성되기 전에 이미 성장하게 되므로 혈관의 기하학적인 측면을 변형시키게 되고 따라서 대사의 부전을 초래하게 된다.<sup>24</sup> 둘째, 종양이 섬유화되고 직경이 큰 혈관이 생기게 되는 경우 미세혈관밀도는 감소하게 되고 예후는 불량하게 나타난다는 것이다.

MacLennan과 Bostwick<sup>17</sup>은 신세포암은 다른 종양에 비해 3배 이상 미세혈관이 증가되어 있기 때문에 예후지표로서 신생혈관형성의 임상적 유용성이 결여되어 있다고 하였다. 이는 부신 선종과 같은 양성 종양에서도 매우 활발한 신생혈관형성을 찾아볼 수 있어서 반드시 신생혈관형성이 종양의 공격성에 대한 지표가 된다고 볼 수는 없다는 견해이다. 즉, 신생혈관형성이 증가되어 있다고 해서 반드시 종양이 급속히 성장하지는 않는다. 따라서 신생혈관형성의 증가와 전이 가능성은 독립적인 관계이며, 조직학적 등급, DNA 함량 등으로 추정할 수 있는 종양 생태와 관련이 없다고도 추측할 수 있다. 이와 유사한 결과를 다른 비뇨기 종양에서도 찾아볼 수 있다. Jaeger 등<sup>25</sup>은 41례의 침윤성 방광암을 대상으로 골반 림프절 전이와 미세혈관밀도 사이에 유의한 관련성이 있었지만 조직학적 등급 또는 혈관 내지 림프 침윤과는 상관관계가 없다고 하였다. Silberman 등<sup>26</sup>도 전립선에 국한되어 있으면서 Gleason score가 5-7점인 전립선암 환자의 조직을 연구하였을 때 종양의 T 병기와 미세혈관밀도는 관련성이 없었다. 그러나, Cox proportional hazards model을 통해서는 미세혈관밀도가 근치적 전립선 절제술 시행 후 진행을 예측할 수 있는 독립적인 예후인자였다고 하였다.

본 연구에서는 전체적으로 미세혈관밀도가 진행군과 비진행군간에 차이가 없었고 고밀도군과 저밀도군간에 생존율에도 유의한 차이가 없었다. 그러나, 병리학적 인자에 따라 미세혈관밀도를 살펴보았을 때 투명세포형과 7cm 이상의 종양에서 미세혈관밀도가 증가되어 있었고 진행군 중 고핵등급군과 7cm 이상 종양에서 미세혈관밀도의 유의한 차이가 있어 부분적으로 예후와 상관관계가 있을 것으로 기대된다.

## 결 롬

국소적 신세포암에서 미세혈관밀도는 진행군과 비진행군간에 차이가 없었고 고밀도군과 저밀도군간에 생존율에도 유의한 차이가 없었다. 그러나, 투명세포

형과 7cm 이상의 종양에서 미세혈관밀도가 증가되어 있었고 진행군 중 고핵등급과 7cm 이상 종양에서 미세혈관밀도의 유의한 차이가 있어 부가적인 예측 인자로 사용할 수 있을 것으로 생각되었다. 따라서 향후 보다 많은 환자와 오랜 추적 관찰 기간으로 신세포암에서 신생혈관형성에 관한 연구가 광범위하게 시행된다면 예후인자로서의 가치를 규명할 수 있을 것이다.

## REFERENCES

- Golimb M, Joshi P, Sperber A, Tessler A, AL-Askari S, Morales P. Renal carcinoma: survival and prognostic factors. Urology 1986; 27: 291-301.
- Kloppel G, Knoefel WT, Bausch H, Otto U. Prognosis of renal cell carcinoma related to nuclear grade, DNA content and Robson stage. Eur Urol 1986; 12: 426-31.
- Delahunt B, Nacey JN. Renal cell carcinoma. II. Histologic indicators of prognosis. Pathology 1987; 19: 258-63.
- Takashi A, Sasaki H, Kim SJ, Tobisu K, Kakizoe T, Tsukamoto T, et al. Markedly increased amounts of messenger RNAs for vascular endothelial growth factor and placental growth factor in renal cell carcinoma associated with angiogenesis. Cancer Res 1994; 54: 4233-7.
- Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. Semin Cancer Biol 1992; 3: 65-71.
- Weidner N. Intratumoral microvessel density as a prognostic factor in cancer. Am J Pathol 1995; 147: 9-19.
- O'Brien TS, Harria AL. Angiogenesis in urological malignancy. Br J Urol 1995; 76: 675-82.
- Folkman J, Klagsburn M, Sasse J, Wadzinski M, Ingber D, Vlodavsky I. A heparin binding angiogenic protein-basic fibroblast growth factor-is stored within basement membrane. Am J Pathol 1988; 130: 393-8.
- Pluda JM. Tumor associated angiogenesis: mechanical, clinical implications and therapeutic strategies. Semin on Oncol 1997; 24: 203-18.
- Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. Nature 1995; 1: 27-31.
- Macchiarini P, Fratantini G, Hardin MJ, Squartini F, Angeletti CA. Relation of neovascularization to metastasis of non small cell lung cancer. Lancet 1992; 340: 14-50.
- Guidi A, Abu-Jawdeh G, Berse LF, Jackman RW, Tognazzi K, Dvorak HF, et al. Vascular permeability fac-

- tor (vascular endothelial growth factor) expression and angiogenesis in cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1237-43.
13. Takebayashi Y, Akiyama S, Yamada K, Akiba S, Aikou T. Angiogenesis as an unfavorable prognostic factor in human colorectal carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 226-30.
  14. Tanigawa N, Amaya H, Matsumura M, Shitnomatsuya T, Horiuchi T, Muraoka R, et al. Extent of tumor vascularization correlates with prognosis and hematogenous metastasis in gastric carcinoma. *Cancer Res* 1996; 56: 2671-8.
  15. 유탁근, 이준용. 전립선암종의 신생혈관 형성과 세포 증식능이 종양전이 및 예후에 미치는 영향에 대한 면역조직화학적 연구. *대한비뇨회지* 1997; 38: 1333-42.
  16. 이준현, 서경근, 김영선, 박언섭. 방광암의 면역조직화학적 연구. *대한비뇨회지* 1996; 37: 126-32.
  17. Yoshino S, Kato M, Okada K. Prognostic significance of microvessel count in low stage renal cell carcinoma. *Int J Urol* 1995; 2: 156-60.
  18. Nativ O, Sabo E, Reiss A, Wald M, Madjar S, Moskowitz B. Clinical significance of tumor angiogenesis in patients with localized renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 51: 693-6.
  19. MacLennan GT, Bostwick DG. Microvessel density in renal cell carcinoma: lack of prognostic significance. *Urology* 1995; 46: 27-30.
  20. Delahunt B, Bethwaite PB, Thornton A. Prognostic significance of microscopic vascularity for clear cell renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1997; 80: 401-4.
  21. Kohler HH, Barth PJ, Siebel A, Gerharz EW, Bittinger A. Quantitative assessment of vascular surface density in renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1996; 77: 650-4.
  22. Nguyen M, Watanabe H, Budson AE, Richie JP, Hayes DF, Folkman J. Elevated levels of an angiogenic peptide, basic fibroblast growth factor in the urine of patients with a wide spectrum of cancers. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 356-61.
  23. Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1757-63.
  24. Peters W, Teixeira M, Intaglietta M, Gross JF. Transparent chamber method, development of microvasculature, and pressures in tumor vessels. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 631-42.
  25. Jaeger TM, Weidner N, Chew K, Moore DH, Kerschmann RL, Waldman FM, et al. Tumor angiogenesis correlates with lymph node metastases in invasive bladder cancer. *J Urol* 1995; 154: 69-71.
  26. Silberman MA, Partin AW, Veltri RW, Epstein JI. Tumor angiogenesis correlates with progression after radical prostatectomy but not with pathologic stage in Gleason sum 5 to 7 adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1997; 79: 772-9.