

전립선 암종에서 Cytokine, 성장인자 및 종양맥관 형성에 관한 연구

조선대학교 의과대학 병리학교실

임 성 철 · 전 호 종

A Study on the Tumor Angiogenesis and Expression of Cytokine and Growth Factors in the Prostatic Carcinoma

Sung-Chul Lim, M.D. and Ho-Jong Jeon, M.D.

Department of Pathology, Chosun University College of Medicine

There is considerable experimental evidence to indicate that tumor growth is dependent on angiogenesis. However, we do not understand how the angiogenic activity is initiated by a given tumor. There is a clear distinction between a stage without neovascularization, which correlates with a paucity of metastases, and a stage in which increasing neovascularization correlates with a rising rate of metastasis. The authors therefore asked whether the extent of angiogenesis in human prostatic carcinoma is correlated with the tumor grades or some growth factors. To investigate how tumor angiogenesis correlates with tumor aggressiveness, the authors counted microvessels within the various grades of invasive prostatic carcinomas of 44 patients and the nodular hyperplasias of 10 patients. Highlighting of the vessels by immunohistochemical staining for factor VIII-related antigen and assessment of the tumor aggressiveness by the degree of expression of some growth factors(transforming growth factor- α , and β , epidermal growth factor), tumor necrosis factor- α and tumor grading(Gleason's score) were done. As a result, both microvessel counts and the expression of growth factors and tumor necrosis factor correlated with tumor grades. In conclusion, the number of microvessels per 200 X fields in the areas of most intense neovascularization in a prostatic carcinoma may be a predictor of the patient's prognosis. Therefore, assessment of tumor angiogenesis may prove valuable in selecting patients with prostatic carcinoma, especially small needle biopsy, for aggressive therapy. (**Korean J Pathol 1996; 30: 671~679**)

Key Words : Prostatic carcinoma, Angiogenesis, Factor VIII-related antigen, Growth factors, Cytokine

접 수 : 1995년 12월 1일, 게재승인 : 1996년 2월 28일
주 소 : 광주광역시 동구 서석동 588, 우편번호 501-140
조선대학교부속병원 해부병리과, 임성철

*이 논문은 1995년도 조선대학교 학술연구비 지원 및 우수연구센터 기자재 활용에 의해 연구되었음.

서 론

전립선 암종은 남성의 고령화 추세에 따라 그 발생률이 날로 증가하고 있다. 그러나 전립선 암종의 치료는 외과적 적출보다 방사선요법, 화학적요법 및 호르몬 요법등에 의한 비관혈적 요법을 우선으로 하고 있으며, 그로 인하여 좋은 결과를 얻고 있기 때문에, 세침생검 등 작은 조직을 이용한 병리조직학적 진단방법이 더욱 요구되는 실정이다¹⁻³.

아직 정확한 기전은 밝혀지지 않았으나, 종양의 원격전이와 종양내 맥관 형성능과는 깊은 관련성이 있다고 알려져 있으며^{4,5} 종양맥관 형성능에 대해서는 피부의 악성 흑색종을 대상으로 처음 연구된 이래⁶, 유방암을 포함한 여러 장기의 암종에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다⁵. 저자는 전립선 암종과 결절성 증식체를 대상으로 정상조직의 종양성 전환에 중요한 역할을 담당하고 있는 형질전환 성장인자(transforming growth factor, TGF) 및 Factor VIII-related antigen, epidermal growth factor(EGF), tumor necrosis factor(TNF)등을 이용하여^{7,8}, 결절성 증식과 전립선 암종간의 차이, 종양맥관 형성능과 종양 악성도간의 연관성등을 추구한 성적을 토대로 환자의 진단, 치료 및 예후 판정에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

연구재료 및 방법

1. 연구재료

1) **증례선정:** 본 연구에 사용된 재료는 본 병원 해부병리과에서 1990년부터 1994년까지 만 5년간에 경요도적 전립선 적출술(TUR-P)을 통해 진단된 전립선 선암종 44예와 1993년도 1년간 결절성 증식으로 진단된 증례중에서 임의로 10예를 대상으로 하였다. 선암종환자의 평균 연령은 74.3세, 결절성 증식 환자의 평균연령은 69.3세였다.

2) **실험시약:** 면역조직화학적 검사에 사용된 1차 항체는 Table 1과 같으며, factor VIII-related antigen, EGF 및 TNF- α 에 대한 염색은 avidin biotin complex (ABC)법을 이용하였으며, 발색제는 DAKO사의 3-amino-9-ethylcarbazole(AEC)를 사용하였다. 그리고 TGF- α 와 TGF- β 에 대한 염색은 ZYMED Laboratories사의 HISTOSTAIN-SAP kit(broad spectrum)를 사용하여 alkaline phosphatase anti-alkaline phosphatase (APAAP)법을 이용한 염색을 시행하였다.

Table 1. Primary antibodies used in present study

Primary Ab.	Dilution	Source	Pepsin digestion
Factor VIII	prediluted	BioGenex	+
TGF- α	1:17	ONCOGENE science	-
TGF- β	1:50	R & D systems	-
EGF	1:17	ONCOGENE science	-
TNF- α	1:300	R & D systems	-

Ab: antibodies, TGF- α : transforming growth factor- α , TGF- β : transforming growth factor- β , EGF: epidermal growth factor, TNF- α : tumor necrosis factor- α

2. 연구방법

조직은 10% 중성포르말린에 충분히 고정된 다음, 파라핀 포매에 의해 4~5 μ m 두께의 절편으로 제작하였다.

1) **병리조직학적 검색에 의한 등급사정:** Hematoxylin-eosin 이중염색하에서 표본을 재검색하여, Gleason 등급체계⁹에 따라 5등급으로 구분해본 결과 등급 1은 2예, 등급 2는 8예, 등급 3은 18예, 등급 4는 9예, 등급 5는 7예였다.

2) **면역조직화학적 검사:** 탈파라핀과 합수과정을 거친 후 factor VIII-related antigen, TGF- α , TGF- β , TNF- α 및 EGF에 대한 면역조직화학적 염색을 ABC법과 APAAP법을 이용하여 시행하였다.

양성대조군으로는 만성편도선염 및 정상피부조직을 이용하였고, 음성대조군은 일차항체대신 정상 염소혈청을 이용하였다. 그리고, 염색정도의 판정은 전체상피세포중에서 양성을 보이는 세포의 백분율을 가지고 전혀 염색이 안되면 0, 1~10% 양성을 보이면 1+, 11~45% 양성을 보이면 2+, 46~75% 양성을 보이면 3+, 76~100% 양성을 보이면 4+로 판정하였다.

3) **종양맥관형성정도 평가:** 검색대상은 Gleason등급체계에 따라 5등급으로 구분한 선암종과 결절성 증식체를 대상으로 하였다. 각 대상조직은 factor VIII에 대한 면역조직화학적 염색을 시행한 후 저배율 시야에서 맥관형성도가 가장 높은곳을 찾아, 그 곳을 대상으로 200배 (20 \times 대물렌즈와 10 \times 접안렌즈)에서 4-5시야를 관찰하고, 인지되는 총 맥관수를 관찰한 시야 수로 나눈 수치를 시야당 맥관수로 하여 비교 검토하였다. 이때 적혈구의 크기보다 8배 이상 커다란 직경을 갖거나, 두꺼운 근육이나 경화

성 조직내에 있는 혈관은 제외하였으며, 내강이 없더라도 양성반응을 보이는 단일 내피세포나, 내피세포집락은 한 개의 혈관으로 인정하였다.

4) 종양맥관 형성능, 종양의 공격성 정도 및 종양의 등급간의 관계 파악: 종양의 공격성과 관련된 것으로 밝혀진 TGF- α , TGF- β , TNF- α , 및 EGF의 발현 정도 및 맥관수를 대조군 및 Gleason 등급과 비교 관찰하였다.

5) 통계학적 분석: 시행된 각 성적은 SAS 프로그램을 이용한 ANOVA test를 시행하여 검증하였으며, P value가 0.05이하인 것을 유의한 소견이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 전립선 결절성 증식증 및 선암종에서 종양맥관 형성도

Factor VIII-related antigen에 대한 염색으로 결절성 증식과 악성종양 그리고 각 악성종양 등급간의 맥관 형성정도를 비교 분석해 본 결과, 결절성 증식의 경우는 64.21 ± 12.44 , 악성종양등급 1의 경우는 87.90 ± 19.23 , 등급 2의 경우는 74.62 ± 9.35 , 등급 3의 경우는 134.03 ± 26.98 , 등급 4의 경우는 159.28 ± 29.72 개였고, 등급 5의 경우는 180.26 ± 27.72 개로서 양성에 비해 악성에서 높은 정도의 맥관형성을 보였으며, 악성의 경우는 대체로 등급의 상승에 맞춰 맥관 형성정도도 증가함을 보였다(Table 2). 또한 이들을 대상으로 Scheffe's test를 이용하여 상위분석(analysis of variance procedure)을 시행해 본 결과, 결절성 증

Table 2. Vessel counts per unit area in histologic sections comparing benign nodular hyperplasia and Gleason's tumor grade in prostatic adenocarcinoma(mean \pm SD).

Histology(Gleason's grade)	No. of vessels/field($\times 200$)
BNH (n=10)	64.21 ± 12.44
Adenocarcinoma, grade 1(n=2)	87.90 ± 19.23
Adenocarcinoma, grade 2(n=8)	74.62 ± 9.35
Adenocarcinoma, grade 3(n=18)	134.03 ± 26.98
Adenocarcinoma, grade 4(n=9)	159.28 ± 29.72
Adenocarcinoma, grade 5(n=7)	180.26 ± 27.72

* BNH: benign nodular hyperplasia

식은 종양등급 3, 4 및 5인 전립선 암종과, 종양등급 1인 암종은 종양등급 4 및 5인 암종과, 종양등급 2인 암종은 종양등급 3, 4 및 5인 암종과, 종양등급 3인 암종은 결절성 증식, 종양등급 2 및 5인 전립선 암종과, 그리고 종양등급 4인 암종은 결절성 증식, 종양등급 1 및 2인 암종과, 종양등급 5인 암종은 결절성 증식, 종양등급 1, 2 및 3인 전립선 암종과 유의한 차이를 보였다(Fig. 1).

2. 전립선 결절성 증식증 및 선암종에서 종양맥관형성 양상

Factor VIII-related antigen을 이용한 맥관형성 양상을 관찰해 본 결과, 결절성 증식의 경우에는 대부분 뚜렷한 내강을 갖는 비교적 큰 혈관인 반면, 악성종양에서 관찰되는 맥관들은 거의 대부분이 내강이 불분명하거나 협소한 아주 작은 혈관들이었다. 또

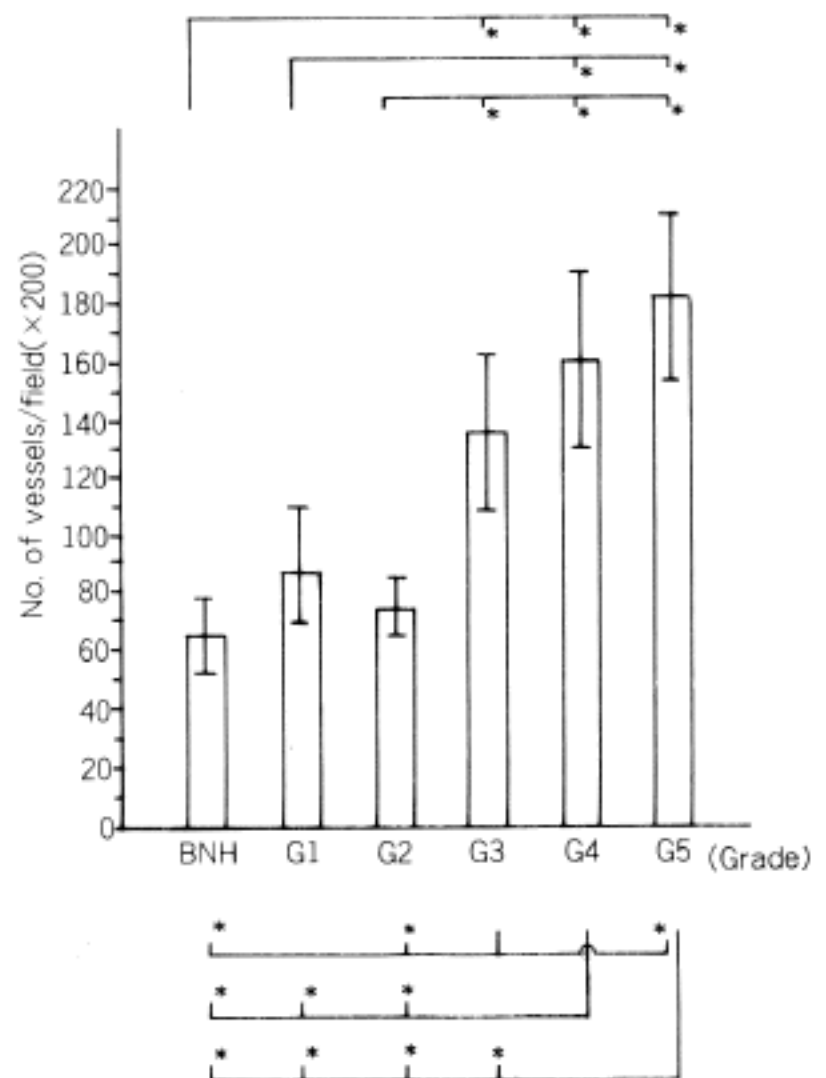


Fig. 1. Variance of the number of vessels per field in benign nodular hyperplasia and each Gleason's tumor grades(Scheffe's test for variable).

BNH : benign nodular hyperplasia, G1 : grade 1, G2 : grade 2, G3 : grade 3, G4 : grade 4, G5 : grade 5 adenocarcinoma * : Statistically significant, $p < 0.05$

한, 맥관의 위치 역시 양성과 악성 병변간에 상이함을 보였는데, 결절성 증식의 경우 맥관은 증식되거나 확장된 선(gland)의 상피세포를 에워싸는 기저막 인접부위나, 선과 선 간의 풍부한 간질조직내에서 주로 관찰되었고, 악성 병변의 경우는 대조적으로 종양세포가 침윤된 곳에 미만성으로 미세혈관이 발달되어 있었다(Fig. 2, 3).

Table 3. Comparison data between Gleason's tumor grades and staining intensities of the growth factors and cytokine.

Primary antibody Gleason's grade	TGF- α	TGF- β	EGF	TNF- α
Benign	0	0	0	0
Grade 1(n=2)	1+	2+	2+	0
Grade 2(n=8)	2+	2+	2+	0
Grade 3(n=18)	2+	3+	2+	1+
Grade 4(n=9)	3+	4+	3+	2+
Grade 5(n=7)	3+	4+	3+	2+

* Staining intensity: 0: no staining, 1+: 1~10% staining, 2+: 11~45% staining, 3+: 46~75% staining, 4+: 76~100% staining, TGF- α : transforming growth factor- α , TGF- β : transforming growth factor- β , EGF: epidermal growth factor. TNF- α : tumor necrosis factor- α

3. 전립선 결절성 증식증 및 선암증에서 TGF- α , β , TNF- α , EGF의 발현양상

전립선 선암증 44예와 결절성 증식 10예를 대상으로 TGF- α , TGF- β , TNF- α 및 EGF에 대한 면역조직화학적 염색을 시행한 바, 결절성 증식례에서는 모두 음성소견이었으나, 선암증의 경우는 Gleason등급과 이들 성장인자 및 cytokine과는 유의한 소견을 보여 Table 3과 같이 종양등급이 높을수록 염색발현강도가 강해지는 결과를 보였다. 그러나 양성결절성 증식군의 경우에는 모두 음성소견을 보여 이들 성장인자 및 cytokine의 발현율이 악성종괴의 진단에 유용할 것으로 보인다(Fig. 4, 5).

고 찰

전립선 암은 서양에서 남성의 가장 흔한 악성종양이며, 미국의 경우 50세 이상 남성 인구 10만 명당 69명 꼴로 발생하고 있는데¹⁰, 인구의 고령화 추세에 따라 한국에서도 결절성 증식 및 전립선 암종의 발생율이 계속 증가하고 있는 실정이다. 따라서 임상과 및 병리과에서는 이런 환자의 정확한 진단을 요구받기에 이르렀고, 최근 치료경향이 적출술보다는 화학요법 및 호르몬 요법 등을 병행하는 상태여서 과거 진단 및 치료를 결한 개방적 전립선 적출술을 통한 커다랗고, 진단평가에 충분한 크기의

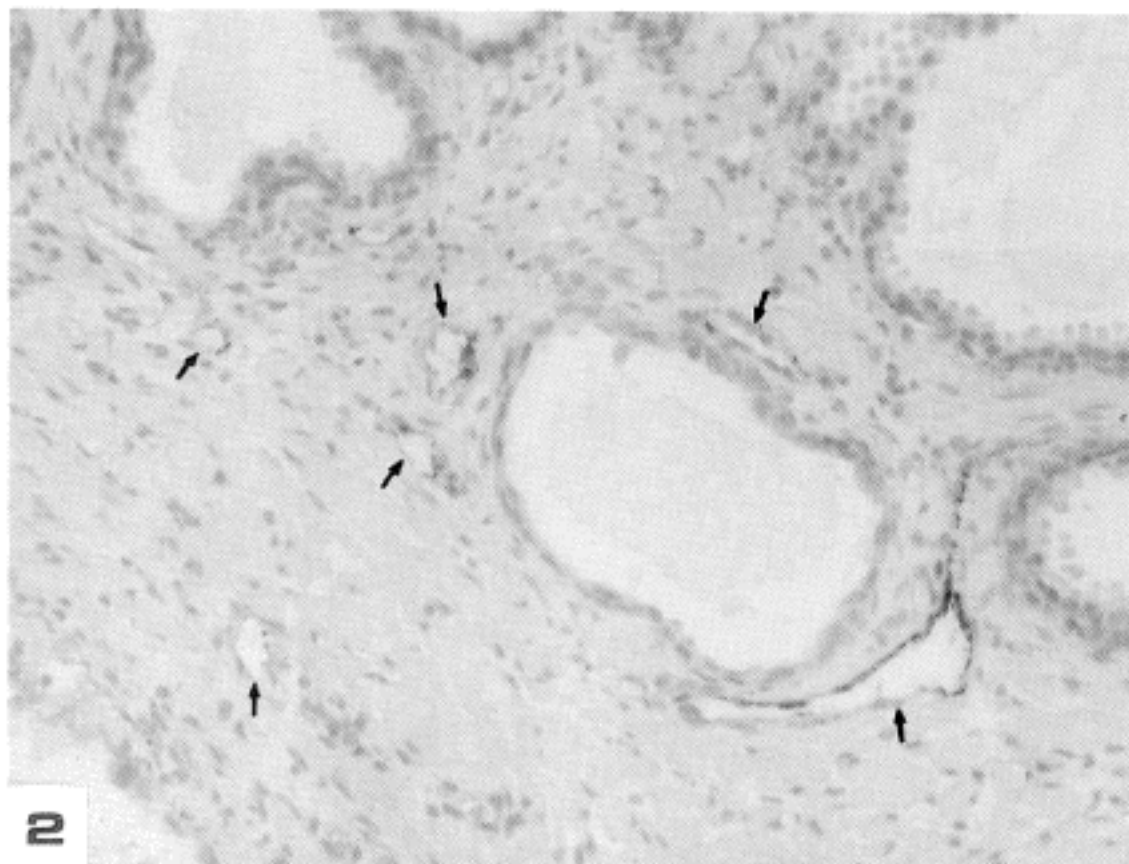


Fig. 2. Immunohistochemical staining for factor VIII-related antigen in nodular hyperplasia. Arrows indicate vascular channels in the stroma. ABC method counterstained by hematoxylin.

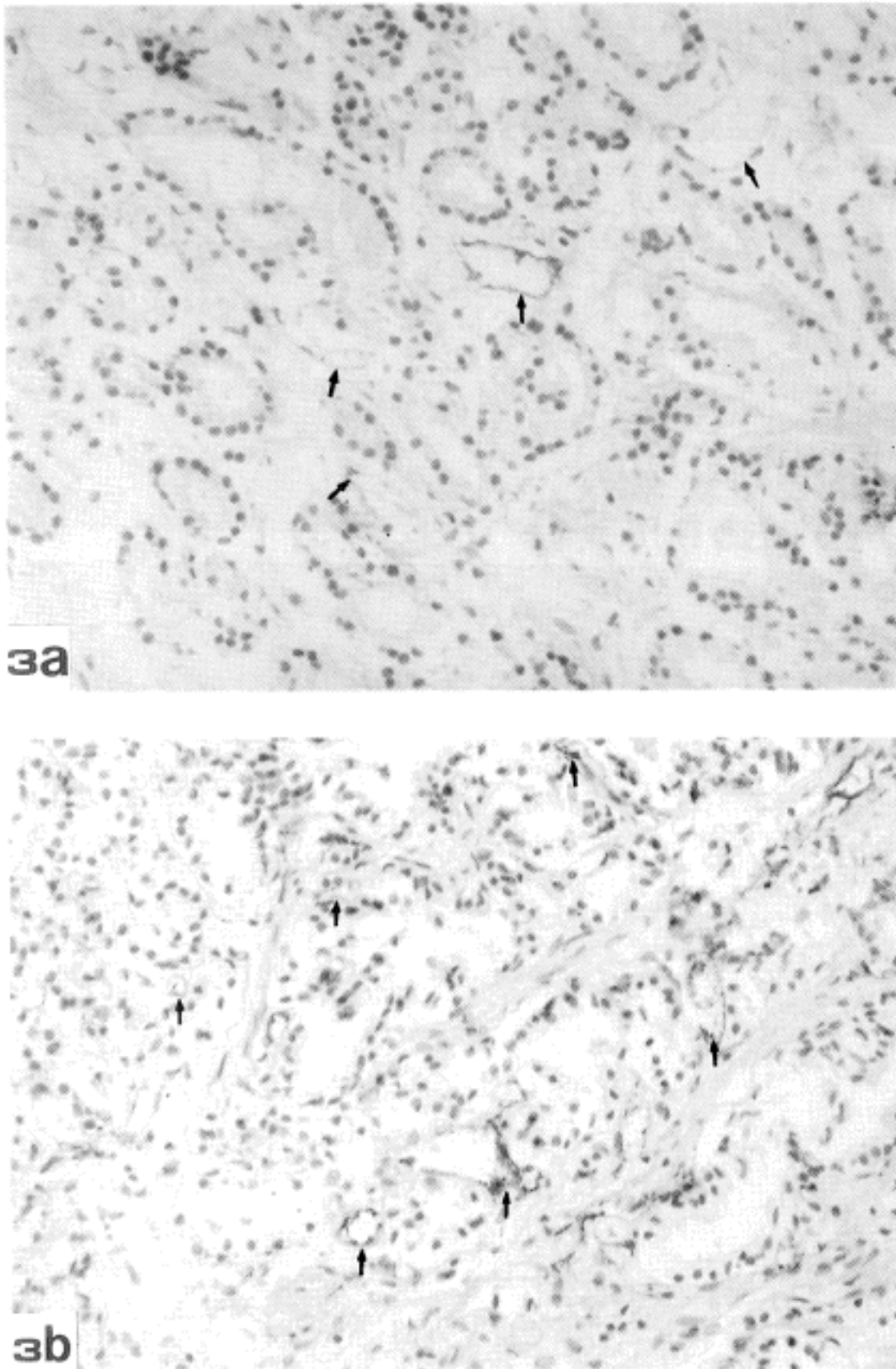


Fig. 3. Immunohistochemical staining for factor VIII-related antigen in grade 3 adenocarcinoma(A) and grade 5 adenocarcinoma of the prostate (B). Arrows indicate haphazardly arranged vascular channels in the stroma. ABC method counterstained by hematoxylin.

검체를 의뢰 받기 보다는 환자에게 고통을 적게 주고, 경제적인 비관혈적 진단 및 치료를 위한 소량의 검체를 의뢰 받기에 이르렀다¹⁻³. 따라서 소량의 침샘점 조직등을 토대로하여 보다 더 정확한 병리조직학적 진단이 요구되고 있다.

고형성 종양의 진행 및 종대에는 맥관형성이 중요한 인자로 알려져 있는데¹¹, 이의 정확한 기전은 밝혀져 있지 않으나, 미세순환(microcirculation)의 재구성이 원활치 못한 경우 그 종괴의 생물학적 전위

(biologic potential)는 한정적이게 되며¹², 유방⁵, 방광¹³, 자궁경부¹⁴ 및 피부 악성흑색종과^{6,15,16} 같은 종양의 경우는 맥관형성 정도가 중요한 예후 판정지표가 될 수 있다는 실험적 증거들을 제시 받기에 이르렀다.

맥관형성정도는 factor VIII-related antigen에 대한 면역조직화학적 염색법을 이용하여 평가하였는데, factor VIII-related antigen은 antihemophilic factor (factor VIII)의 세 가지 기능성분중의 하나로서, 혈관

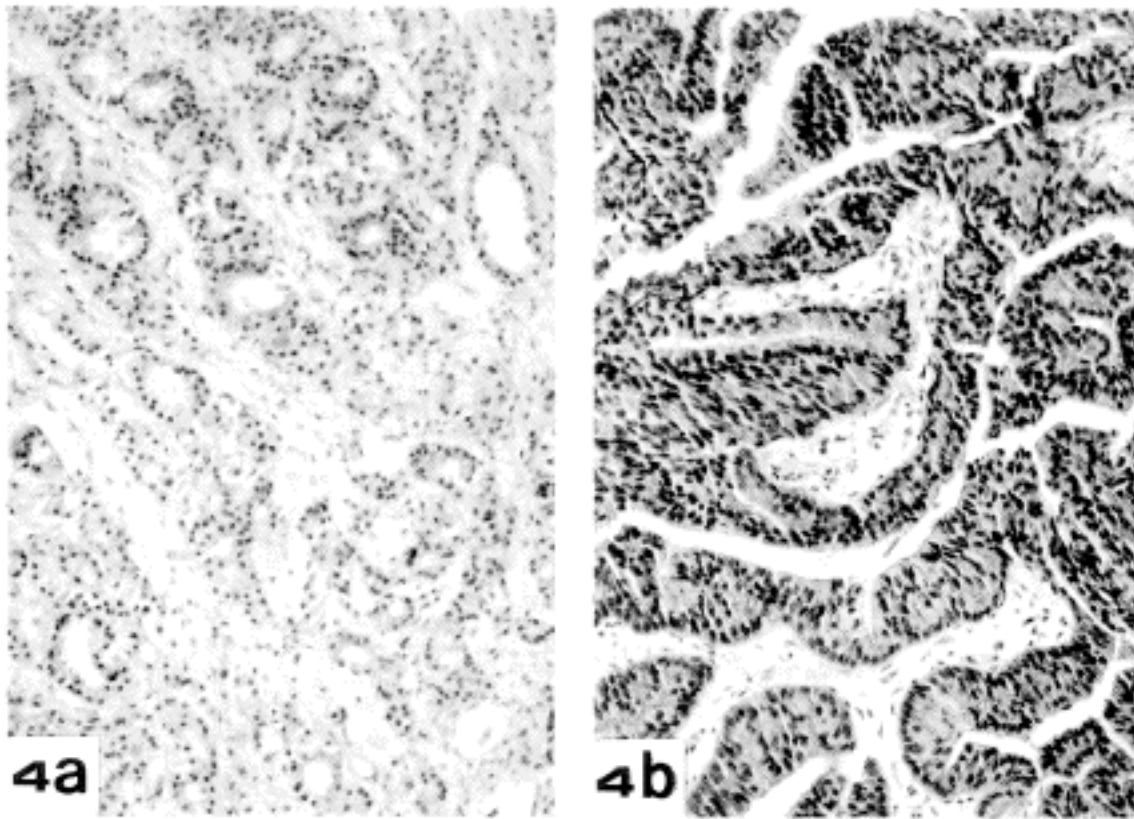


Fig. 4. Immunohistochemical staining show 1(+) staining for TGF- α in grade 1 adenocarcinoma(A), and 3(+) staining for TGF- β in grade 4 adenocarcinoma of the prostate (B). APAAP stain counterstained by hematoxylin.

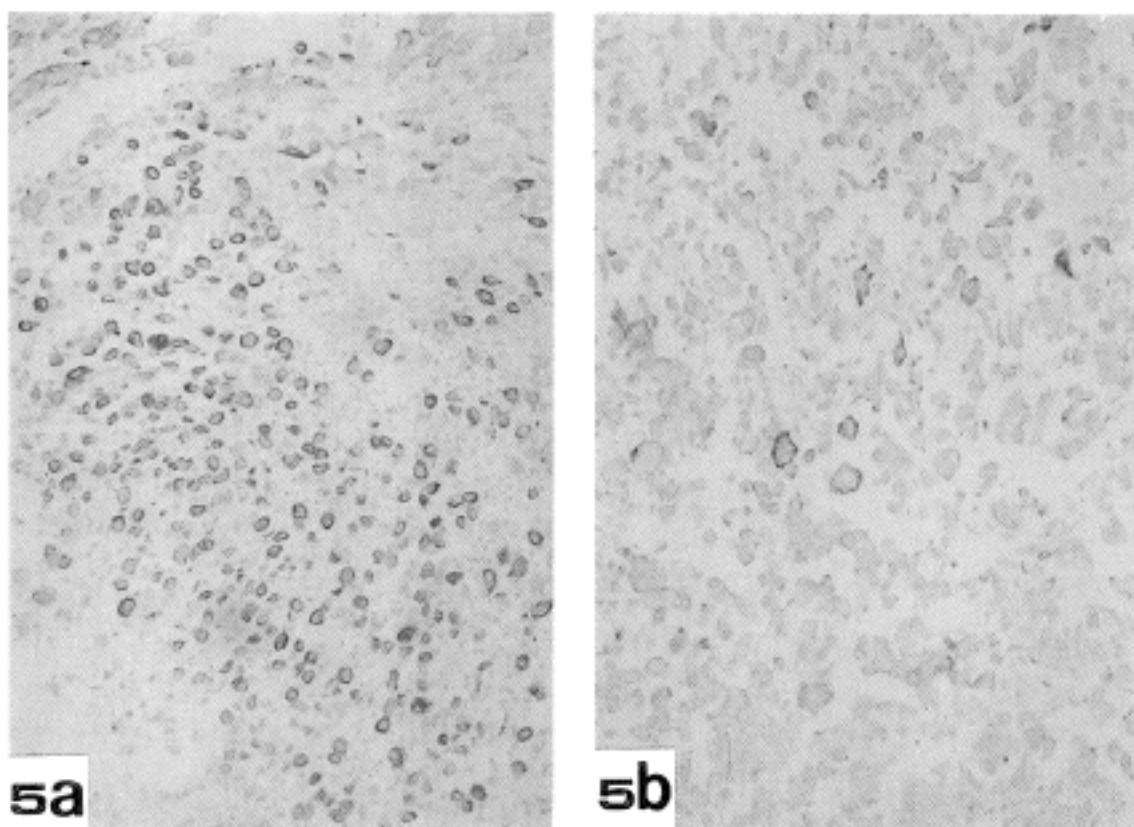


Fig. 5. Immunohistochemical staining show 3(+) staining for EGF in grade 4 adenocarcinoma(A), and 2(+) staining for TNF- α in grade 5 adenocarcinoma of the prostate (B). ABC method counterstained by hematoxylin.

내피세포의 Weibel-Palade bodies가 위치한 부위에서 합성되며, 내피세포분화를 검증하는 독특한 표지자로 잘 알려져 있다¹⁷. 또한 Gleason등급체계⁹는 악성 선(malignant glands)의 배열이나 양상, 암세포의 역 형성 정도를 기준으로 등급을 정한 것으로서 다른 어느 장기 못지않게 종양의 생물학적 성향(biologic behavior)을 대변하고 있어서, 환자의 예후와 분화도 간에 아주 좋은 상관관계를 지니고 있는 것으로 알

려져 있다. 따라서 Gleason 등급체계에 따라 전립선 암을 구분하고, factor VIII related antigen을 이용한 면역조직화학적 염색법으로 각 등급간의 맥관형성 정도를 측정함으로써 종양등급과 맥관형성능과의 관련성을 검색코자 하였는데, Table 2 및 Fig. 1에서 보는 바와 같이 양성에 비해 악성병변에서, 그리고, 악성의 경우는 Gleason종양등급이 상승할 수록 유의한 맥관형성 증가 소견을 보였다(Fig. 2, 3). 또한 성

장인자 및 cytokine 발현율과 맥관형성도를 비교해 본 결과 이들의 발현율이 증가할수록 비례하여 맥관형성도가 증가함을 관찰할 수 있었다. 이로써 종양의 공격성을 결정하는 인자로 알려진¹⁸ TGF, EGF 및 TNF- α 의 발현정도와 종양의 등급간에도 비례하는 유관성이 확인되었고, 종양맥관 형성인자로 널리 알려진 TGF- α , TGF- β 및 EGF의 발현정도와 종양맥관 형성정도 및 종양등급간에도 비례하는 유관성이 확인되었다. 따라서 TGF- α , TGF- β 및 EGF와 같은 성장인자 및 TNF- α 와 같은 cytokine의 종양내 발현정도는 종양의 Gleason 등급, 종양의 공격성, 종양맥관 형성능과 일치하는 유의성을 확인할 수 있었다.

1978년 DeLarco와 Todaro¹⁹는 retrovirus로 형질전환된 섬유모세포 배양시 세포의 배지에서 형질전환을 발현시킬 수 있는 polypeptide를 발견하여, 이를 TGF라 명명하게 되었고, Anzano등²⁰은 이를 두개의 polypeptide 즉, 4KD의 단일 사슬로 EGR(epidermal growth factor receptor)에 반응하는 TGF- α 와 특이 수용체에 반응하는 25KD의 분자량을 갖는 homodimer로 구성되어 있는 TGF- β 로 분류하였다. TGF- α 는 배조직, 정상조직 그리고 다양한 종양조직에서 인지되나²¹, 양성종양보다는 악성종양에서 더 강한 발현을 보여 종괴의 생물학적 공격성과 연관되어 있음을 시사해 주며^{21,22}, TGF- β 는 종양에 따라서 상반된 반응이 나타나기도 하지만²³ 일부 암의 경우 유발인자로서, 또는, 암의 증식 및 침윤을 유발함으로써 암의 악성도와 예후를 평가하는 지표로 알려져 있다²⁴.

한편 EGF는 상피성장 인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGR)를 통해 세포내 영역에 있는 tyrosine kinase를 활성화시킴으로써 악성전환에 중요한 역할을 담당한다고 알려져 있다²⁵⁻²⁸. 그리고 1970년대 중반에 Carswell²⁹이 첫 보고한 TNF는 종양세포에 대한 선택적인 괴사를 초래하며, 종양의 성장속도나 악성화 정도와 TNF의 정량적인 발현정도는 밀접한 연관성을 갖는 것으로 알려져 있다⁸. 이상에서 언급된 TGF- α , β 및 EGF와 같은 성장인자나 TNF와 같은 cytokine은 결국 종양의 성장속도나 공격성을 결정하는 인자로 작용되리라 여겨진다. 또한 종양의 공격성 획득과 종괴의 크기 증대에 필요한 것으로 여겨지는 종양 맥관형성능^{4,5,12}은 factor VIII-related antigen을 이용하여 직접적으로 관찰하는 방법외에도, 맥관형성 유도인자로 밝혀진 TGF- α , TGF- β 및 EGF의 발현정도를 통해 간접적으로 추측하거나, 향후 종괴의 맥관 형성정도를 예측할 수 있으리라 여겨진다. 그 밖에도 종양맥관형성에 관여하

는 인자로는 PDGF(platelet derived growth factor)와 FGFs(a family of heparin-binding fibroblast growth factors)등이 있는데³⁰, 이들 종양맥관 형성유도인자들을 크게 분류해 보면 종양세포에 의해 생성되는 인자와 종양에 침윤되어 있는 대식세포와 같은 염증세포에서 유래된 인자로 구분되며, 이들은 혈관내피세포에 대해 화학주성(chemotactic)과 유사분열 유도작용(mitogenic)을 갖고, 단백분해 효소의 생성을 유도하여 내피세포가 기질 속으로 뻗어 들어 갈 수 있게 도와준다^{31,32}. 그러나 종양에서 유래된 모든 혈관형성 인자가 내피세포에 직접적으로 작용하는 것은 아니어서 TGF- β 는 in vitro에서 내피세포의 성장을 억제하지만 in vivo에서는 혈관형성 유도인자로 작용한다. 또한 TGF- β 는 대식세포를 끌어 들어서, FGFs와 TNF- α 와 같은 다양한 혈관형성 인자를 유리시킨다^{30,33-35}.

종괴의 Gleason 등급, 앞에 언급된 여러 성장인자 및 cytokine의 발현정도 파악에 따른 종양의 공격성 정도, 맥관형성 유도인자의 발현 정도 파악에 따른 종양맥관 형성능의 간접 파악 및 factor VIII-related antigen을 이용한 종양맥관 형성정도의 직접적인 정량화를 통해서 이들 간에 어떠한 유의성이 있는가를 파악하는 것은 종양의 본질 및 환자의 예후를 파악키 위해 유용하리라 여겨진다.

1991년 Weidner등⁵의 침윤성 유방암 환자를 대상으로 한 종양맥관 형성정도와 전이 유무간의 상관관계를 보면 원격전이든 액와 임파절로의 전이든 상관없이 신생혈관 형성정도가 전이유무나 가능성을 예측할 수 있는 중요한 예언자(predictor)가 될 수 있음을 제시한 바 있어, 앞으로 종양맥관 형성정도의 평가는 보다 더 적극적인 치료법을 선택하는데 당위성을 제공해 주는 가치 있는 요소로 자리 잡을 수 있게 되었다. 또한, 1993년 Bigler등¹²의 연구에 따르면, 전립선의 양성병변과 암조직을 대상으로 맥관형성 정도를 비교하여, 양성병변에 비해 암조직의 경우 모세혈관의 밀도가 증가됨을 증명하였고, 양성병변의 경우 모세혈관의 분포가 상피와 인접된 부위인 선강 주변간질(periglandular stroma)에 주로 한정되어 있는 반면, 암조직의 경우는 분포가 더욱 더 임의적임을 보고한 바 있다. 본 연구의 경우도 이들의 연구와 일관된 소견을 보일 뿐만 아니라, 암종의 등급이 증가할수록, TGF, EGF, TNF 및 factor VIII-related antigen의 발현이 증가되며, 실제적인 종양맥관 형성정도가 증가됨을 알 수 있었다. 따라서, 이들은 진단용 시료의 소형화에 따른 생검조직의 해석에, 보다 유익한 보조 수단으로 이용할 수 있으리

라 사료된다.

그러나, 본 연구의 경우는 종양맥관 형성정도를 평가하는데 있어서, 그 평가기준을 동일환자의 경우 가장 높은 등급을 보이는 불럭을 택하였고, 그 중에서도 맥관형성을 잘 보이는 부위만을 200배 시야로 4~5개 시야를 선택적으로 평가하여 그 평균치를 비교하였기 때문에, 환자의 검체가 침생검된 작은 조직일 경우 이것이 그 환자의 전체 종괴를 어느 정도 대표할 수 있을지가 환자의 예후와 평가의 정당성을 결정하는데 관건이 되리라 여겨진다. 그러나, 최소한 Gleason등급체계 하에서는 저등급의 종괴라 하더라도, 종양맥관 형성정도가 고등급에 해당되는 경우는 결국 종괴의 생물학적 성향이 고등급의 성상을 취하리라는 것을 예견할 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

전립선암은 동양인의 경우 서양인에 비해 비교적 발생률이 낮으나, 인구의 고령화에 따라 그 발생률이 매년 상승하고 있는 추세이다. 이에 저자는 전립선 선암종(44예) 및 결절성 증식증(10예)의 수술 생검 조직을 대상으로 종괴의 생물학적 성향을 Gleason 등급체계로 등급을 나눈 후, 각 등급과 종괴의 공격적인 생물학적 특성을 좌우하는 인자로 밝혀진 성장인자 (TGF- α , TGF- β , EGF)와 cytokine (TNF), 그리고 맥관 형성 유도인자로 밝혀진 TGF- α , TGF- β 및 EGF에 대한 염색, factor VIII-related antigen을 이용한 종양맥관 형성 정도간의 연관성을 파악하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Factor VIII-related antigen을 통한 종양맥관 형성 정도는 Gleason 등급의 상승에 따라 증가되는 소견을 보였다.

2) TGF- α , TGF- β 및 EGF와 같은 성장인자와 TNF와 같은 cytokine의 종양내 발현정도는 종양의 Gleason 등급이 올라갈수록 증가되는 소견을 보였다.

따라서, TGF- α , TGF- β 및 EGF와 같은 성장인자와 TNF- α 와 같은 cytokine의 종양내 발현정도는 종양의 Gleason 등급, 종양의 생물학적 성향, 종양맥관 형성 능력과 일치되는 유의성을 보여, 이들의 종양내 발현 정도를 파악하는 것은 종양의 본질파악 및 환자의 예후 판단에 유용하리라 여겨진다.

참 고 문 헌

1. Gittes RF. Carcinoma of the prostate. *New Eng J Med*

- 1991; 24: 236-45.
2. Bagshaw MA, Ray GR, Cos RS. Radiotherapy of prostatic carcinoma. Longor short-term efficacy. *Urology* 1985; 25(Suppl): 17-23.
3. Benson RC, Gorman PA, O'Brien PC, Holicky EL, Veneziale CM. Relationship between androgen receptor binding activity in human prostate cancer and clinical response to endocrine therapy. *Cancer* 1987; 59: 1599-1606.
4. Weidner 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.
5. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *New Eng J Med* 1991; 324: 1-8.
6. Srivastava A, Laidler P, Davies R, Horgan K, Hughes LE. The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness skin melanoma. *Am J Pathol* 1988; 133: 419-23.
7. Driman DR, Kobrin MS, Kudlow JE, Asa SL. Transforming growth factor- α in normal and neoplastic human endocrine tissues. *Hum Pathol* 1992; 23: 1360-5.
8. Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor, cytokines and disease. *Annu Rev Cell Biol* 1993; 9: 317-24.
9. Gleason DF. The Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group: histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: Tannenbaum M, ed. *Urologic pathology: the prostate*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1977; 171-98.
10. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Male genital system. In: *Pathologic basis of disease*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1994: p 1026.
11. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 4-6.
12. Bigler SA, Deering RE, Brawer MK. Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate tissue. *Hum Pathol* 1993; 24: 220-6.
13. Chodak GW, Haudenschild C, Gittes RF. Angiogenic activity as a marker of neoplastic and preneoplastic lesions of the human bladder. *Ann Surg* 1989; 192: 762-71.
14. Sillman F, Boyce J, Fruchter R. The significance of atypical vessels and neovascularization in cervical neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 154-9.
15. Srivastava A, Laidler P, Hughes LE. Neovasculari-

- zation in human cutaneous melanoma. A quantitative morphologic and Doppler ultrasound study. *Eur J Cancer Oncol* 1986; 22: 1205-9.
16. Herlin M, Clark WH, Rodeck U. Biology of tumor progression in human melanocytes. *Lab Invest* 1987; 56: 461-74.
 17. Mukai K, Rosai J, Burgdorf WHC. Localization of factor VIII-related antigen in vascular endothelial cells using an immunoperoxidase method. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 273-6.
 18. Puztal L. Growth factors: Regulation of normal and neoplastic growth. *J Pathol* 1993; 169: 191-9.
 19. DeLarco JE, Todaro GJ. Growth factors from murine sarcoma virus-transformed cells. *Proc Natl Acad Sci* 1978; 4001-5.
 20. Anzano MA, Roberts AB, Smith JM, Sporn MB, DeLarco JE. Sarcoma growth factor from conditional medium of virally transformed cells is composed of both type α and type β TGFs. *Proc Natl Acad Sci* 1983; 80: 6364-8.
 21. Samuel V, Barrett JM, Bockman S, Pantazis CG, Aen JRMB. Immunocytochemical study of transforming growth factor- α expression in benign and malignant gliomas. *Am J Pathol* 1989; 134: 895-902.
 22. Schlegel U, Moots PL, Rosenblum MK, Thaler HT, Furneau HM. Expression of transforming growth factor- α in human gliosis. *Oncogene* 1990; 5: 1839-42.
 23. Tucker RF, Branum EL, Shipley GD, Ryan RJ, Moses HL. Specific binding to cultured cells of 125 I-labeled transforming growth factor- β from human platelets. *Proc Natl Acad Sci* 1984; 81: 6157-61.
 24. Ode K, Hori S, Itoh H, Osamura RY, Tokuda Y, Kubota M, Tajima T. Immunohistochemical study of TGF- β , fibronectin, and fibronectin receptor in invasive mammary carcinomas. *Acta Pathol Jpn* 1992; 42: 645-50.
 25. Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS. Human epidermal growth factor receptor cDNA sequence and aberrant expression of the amplified gene in A 431 epidermoid carcinoma cells. *Nature* 1984; 309: 418-25.
 26. Downward J, Yarden Y, Mayes E, Scarce G, Totty N, Stockwell P, Ullrich A, Schlessinger J, Waterfield MD. Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-erb-B oncogene protein sequences. *Nature(Lond)* 1984; 307: 521-8.
 27. Ushiro H, Cohen S. Identification of phosphotyrosine as a product of epidermal growth factor activated A 431 cell membranes. *J Biol Chem* 1980; 255: 6353-5.
 28. Soderquist AM, Carpenter G. Developments in the mechanism of growth factor action: activation of protein kinase by epidermal growth factor. *Fed Proc* 1983; 42: 2615-20.
 29. Carswell EA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 3666.
 30. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Neoplasia. In: *Pathologic basis of disease*. 5th. ed. Philadelphia: Saunders, 1994: 275.
 31. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1989; 235: 442-7.
 32. Polverini PJ, Leibovich SJ. Induction of neovascularization in vivo and endothelial proliferation in vitro by tumor-associated macrophages. *Lab Invest* 1984; 51: 635-42.
 33. Folkman J. Tumor angiogenesis. In Holland JF, et al. (eds.): *Cancer Medicine*. 3rd. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: p. 153.
 34. Macchiarini P. Relation of neovascularization to metastasis of non-small cell lung cancer. *Lancet* 1992; 340: 145-51.
 35. Horak ER. Angiogenesis, assessed by platelet/endothelial adhesion molecule antibodies, as indicator of node metastases and survival in breast cancer. *Lancet* 1992; 340: 1120-7.
-