

신세포암의 예후인자로서 종양 신생혈관밀도의 의의

류현열, 이창규, 최재호

고신대학교 의학부 비뇨기과학교실

Prognostic Significance of Microvessel Density in Renal Cell Carcinoma

Hyun Yul Rhew, Chang Kyu Lee, Jae Ho Choi

Department of Urology, Kosin University College of Medicine, Pusan, Korea

Abstract

Background Tumor growth and metastasis require angiogenesis. Microvessel density (MVD), a measure of tumor angiogenesis, correlates with metastasis in man cancers, but its importance has not been evaluated in renal cell carcinoma with varying clinical behavior and prognosis. **Methods** To evaluate the prognostic significance of MVD in renal cell carcinoma, the relationship of MVD to tumor stage, histologic type, tumor grade and metastasis was studied in a retrospective review of 57 patients with renal cell carcinoma from January 1990 to December 1994. MVD was evaluated immunohistochemically using the labeled streptavidin-biotin-peroxidase method with monoclonal antibody directed against factor VIII-related antigen. The area of highest MVD within the tumor was selected for review without knowledge of the patient's clinical parameters, and the number of vessels in an x400 field (0.1855mm²) was counted. **Results** Mean was 597 ± 173 vessels/mm² and mean follow-up was 3.5 years. The mean MVD in 20 patients (35%) with metastasis was 635 ± 202 vessels/mm² and mean MVD in 37 patients (65%) without metastasis was significantly lower, 500 ± 128 vessels/mm² ($P=0.024$). MVD increased with increasing tumor grade, but no statistically significant differences. **Conclusions** MVD in renal cell carcinoma was significantly correlated with metastasis and MVD has a clinically practical and significant value in prognosis.

Key Words: Microvessel density, Prognostic significance, Renal cell carcinoma

서론

암세포의 유발, 성장 및 전이는 종양세포의 증식뿐만 아니라 종양이 자라는 장기의 조직반응에 따라 다르다. 암이 전이하기 위해서는 종양세포와 비종양성 혈관, 면역계와 결합조직 간의 여러 가지 중요한 상호작용이 일어나게 된다. 이 중에서 종양의 신생혈관형성(tumor angiogenesis)은 종양의 국소증식이나 전이에 필수적인 것으로 알려져 있다.¹⁾ 1971년 Folkman²⁾은 종양의 성장은 맥관형성과 관계 있다는 개념을 처음으로 제안하였고, 사람의 종양에서 맥관형성의 정도가 전이의 가능성을 예측할 수 있다는 정량적 근거는 피부의 악성 흑색종에서 처음으로 보고되었다.³⁻⁵⁾ 종양의

혈행성전이는 원발소에 있어서 종양의 증식, 종양세포의 유리, 맥관내 침입 및 수송, 표적장기의 정착, 맥관의 탈출 및 증식이라는 경로를 거치므로 종양의 신생혈관밀도가 높을수록 종양세포의 맥관내 침입 및 수송의 기회는 높을 것이다.⁶⁻⁹⁾ 최근 연구에서 유방암,¹⁰⁻¹³⁾ 폐암¹⁴⁾ 및 전립선암¹⁵⁻¹⁷⁾ 등에서 종양신생혈관밀도와 전이간의 유의한 상관관계가 보고되고 있다.

신세포암은 원발성 신종양의 약 85%를 차지하는 악성종양으로 임상적 증상은 종양에 의한 국소증상 및 전이에 의한 증상과 신외증상 등으로 매우 다양하여 조기진단이 어렵고 약 25%-30%에서 원격전이가 발견되며 또한 신적출술 후에도 약 30%에서 전이가 발생한다고 한다.¹⁸⁾ 최근에는 정기검진의 기회가 많아지고 쉽게 초음파검사나 전산화단층촬영 같은 영상진단법이 이용됨으로서 신세포암이 우연하게 조기 진단되는

교신저자 : 류 현 열
TEL: 051-240-6259 · FAX: 051-240-6062
E-mail: rhewhy@ns.kosinmed.or.kr

예가 증가하고 있으나 전이성신세포암은 대개의 경우 급속히 진행되어 대부분 2년내에 사망한다. 신세포암의 병인에 관하여 확인된 정설이 없는 가운데 치료법 및 예후인자에 관하여는 최근까지 많은 연구가 진행되었음에도 불구하고 조기에 발견된 일부에서 수술요법으로 장기생존이 가능할 뿐 전이암에서는 방사선요법, 항암요법, 호르몬요법 및 최근 면역요법이 시도되고 있으나 그 효과가 만족하지 못한 실정이다. 신세포암의 예후인자로서는 종양의 병기와 조직학적 분화도만이 비교적 일치된 예후인자로 알려져 있으나^{19,20)} 세포형태, 종양의 크기, 전이위치 및 전이형태, 전이병소의 수 등의 예후인자들은 각각의 경우에서 일관되게 예후를 예측하지 못하고 있으며^{21,23)} 특히, 정확한 병기결정과 치료에 도움이 된다고 생각되어 시행되는 후복막임파절 절제술의 시행여부 후의 효과에 대해서도 논란이 많다.^{24,25)}

본 연구에서는 신세포암으로 진단되어 1990년 1월부터 1994년 12월까지 고신대학교 복음병원 비뇨기과에서 근치적 신적출술을 시행한 57례의 환자를 대상으로 혈관 내피세포의 표지자로 Factor VII-관련 항원에 대한 면역조직화학염색을 시행하여 측정한 종양신생혈관밀도(Microvessel density :MVD)와 종양병기, 종양의 분화도, 세포형태 및 전이간의 연관성을 비교 분석하여 MVD가 다양한 임상증상 및 예후를 보이는 신세포암의 예후인자로서 유용한지를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

신세포암으로 진단되어 1990년 1월부터 1994년 12월까지 고신대학교 복음병원 비뇨기과에서 근치적 신적출술을 시행한 63례의 환자 중 병리조직학적으로 조직표본을 재검색할 수 있었고 6개월이상 추적관찰이 가능하였던 57례의 환자를 대상으로 종양의 MVD와 종양의 병기, 세포분화도, 세포형태 및 전이여부간의 상관관계를 후향적 추적조사를 시행하여 조사하였다.

2. 방법

수술 후 종양의 병기결정은 Robson의 분류법²⁶⁾을

사용하였고 병리학적 병기는 수술로써 적출된 신장, 신피막 및 신주위조직, 국소임파절, 신정맥 및 신우나 요관의 종양침범여부와 원격전이 신세포암의 경우 전이부위의 생검을 한 예에서는 병리학적 검사, 그외 흉부 X-선 촬영, 흉부전산화단층촬영 및 복부초음파 혹은 복부전산화단층촬영과 골주사등으로 진단하였다. 세포분화도는 Fuhrman 등의 분류 방법²⁷⁾에 따라 분류하였고 세포형태는 투명세포(clear cell)군과 비투명세포(non-clear cell)군으로 분류하였다. MVD는 통상적인 방법으로 제작된절편을 검토한 후 종양이 가장 많이 포함된 절편의 파라핀 블록을 선택하여 약 4 μ m 두께의 절편을 만들었다. 혈관 내피세포의 표지자로 Factor VIII-관련 항원(DAKO 사)에 대한 면역조직화학염색을 HRP Streptavidin 방법으로 시행하여 소혈관(세정맥 및 모세혈관)이 가장 많이 관찰되는 부위를 선택하여 주관적인 오차를 줄이기 위하여 환자의 임상경과를 모르는 1명의 병리의사와 비뇨기과의사 1명이 각각 40배 광학현미경(x 40 objective & x10 ocular lenses, 0.0185 mm²/field) 시야에서 가장 많은 미세혈관의 수를 측정하였다(Fig.1, 2). 통계학적 프로그램으로서는 SPSS for widow(ver 6.04)를 사용하였으며 MVD를 종양의 병기, 조직학적 분화도, 세포형태 및 전이유무등은 Student t-검정 및 ANOVA를 이용하여 분석하였고 p치가 0.05이하인 경우에만 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

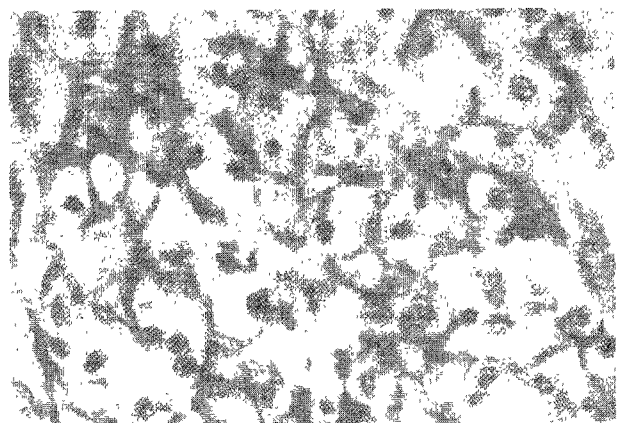


Fig. 1. High microvessel density in patient with metastasis (Immunoperoxidase staining for Factor VIII-related antigen, x400)

Table 1. Characteristics of 57 patients with renal cell carcinoma

	Patients with metastasis (n=20)		Patients without metastasis (n=37)	
	Patient MVD* (Mean±SD)		Patient MVD* (Mean±SD)	
Stage				
I (n=9)	0	-	9	508± 54
II (n=23)	0	-	23	556± 62
III (n=5)	0	-	5	673±148
IV (n=20)	20	642±202	0	-
Grade				
I (n=12)	3	434± 89	9	561± 19
II (n=31)	8	684±227	23	544±116
III (n=6)	4	693± 93	2	719±142
IV (n=8)	5	765±142	3	446±242
Cell type				
Clear (n=48)	14	733±171	34	573± 94
Non-clear (n=9)	6	435± 82	3	209± 43

* : Microvessel density

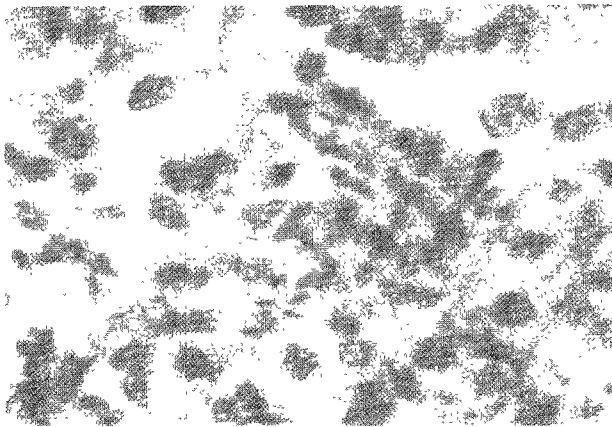


Fig. 2. Low microvessel density in patients without metastasis (Immunoperoxidase staining for Factor VIII-related antigen, x400)

결과

1. 대상환자의 임상적 특징

성별분포는 남자가 36례, 여자가 21례로 남녀비는 1.7대 1이며 연령은 18에서 78세까지로 평균은 54세였다. 추적관찰기간은 6개월에서 73개월까지로 평균 3.5년이었다. 투명세포군이 48례로서 전이군은 14례였고 비투명세포군은 9례로서 전이군은 6례였다. Fuhrman 법에 의한 중앙의 조직학적 분화도는 57례중 등급 I은

12례로 전이군은 3례였고, 등급 II는 31례로 전이군은 8례였고, 등급 III는 6례로 전이군은 4례였고 등급 IV는 8례로 전이군은 5례였다. 병리학적 소견에 따른 각 병기별 분포는 병기 I은 9례, 병기 II는 23례, 병기 III는 5례였다. 병기 IV는 20례로서 14례가 진단당시 원격전이 있었고 6례에서 근치적신적출술 후 전격전이가 발생되었다(Table 1).

2. 전이유무에 따른 MVD의 비교

전체 57명의 평균 MVD는 597 ± 173 vessels/mm²였고, 전이군은 20례(35%)로 이들의 평균 MVD는 635 ± 202 vessels/mm²이었고 전이가 없었던 37례(65%)의 평균 MVD는 550 ± 128 vessels/mm²로서 낮아 MVD가 높을수록 전이가 많았으며 유의한 차이를 보였다($p=0.024$) (Table 2).

3. 중앙병기에 따른 MVD의 비교

Tabel 2. Microvessel density with and without metastasis

	MVD* (Mean±SD)	P-Value
Patients with metastasis (n=20)	635 ± 202	0.024
Patients without metastasis (n=37)	550 ± 128	

*. Microvessel density

Table 3. Microvessel density and clinical stage

Stage	MVD* (Mean $\pm$ SD)	P-Value
I (n=9)	508 $\pm$ 54	0.1.97
II (n=23)	566 $\pm$ 62	
III (n=5)	673 $\pm$ 148	
IV (n=20)	635 $\pm$ 202	

* : Microvessel density

Table 4. Microvessel density and histologic grade

Grade	MVD* (Mean $\pm$ SD)	P-Value
I (n=12)	508 $\pm$ 85	0.1099
II (n=31)	598 $\pm$ 178	
III (n=6)	645 $\pm$ 235	
IV (n=8)	701 $\pm$ 117	

* : Microvessel density

Table 5. Microvessel density and cytologic type

Cell type	MVD* (Mean $\pm$ SD)	P-Value
Clear cell (n=48)	637 $\pm$ 151	0.001
Non-clear cell (n=9)	384 $\pm$ 123	

* : Microvessel density

병기 I은 9례로 평균 MVD는 508 $\pm$ 54 vessels/mm², 병기 II는 23례로 평균 MVD는 566 $\pm$ 62 vessels/mm², 병기 III는 5례로 평균 MVD는 635 $\pm$ 202 vessels/mm²로 각 병기간의 평균 MVD의 증가는 통계적으로 유의성이 없었다(p=0.1097) (Table 3).

4. 종양의 분화도에 따른 MVD의 비교

Fuhrman 법에 의한 종양의 조직학적 분화도는 57례 중 등급 I은 12례로 평균 MVD는 508 $\pm$ 85 vessels/mm²이었고, 등급 II는 31례로 평균 MVD는 598 $\pm$ 178 vessels/mm², 등급 III는 6례로 평균 MVD는 645 $\pm$ 235 vessels/mm², 등급 IV는 8례로 평균 MVD는 701 $\pm$ 117 vessels/mm²로 등급이 높을수록 평균 MVD는 점차 증가를 보였으나 통계적인 유의성은 없었다(p=0.1099) (Table 4).

5. 세포형태에 따른 MVD의 비교

투명세포군이 48례로서 평균 MVD는 637 $\pm$ 151 vessels/mm²였으며 비투명세포군은 9례로 평균 MVD는

384 $\pm$ 123 vessels/mm²으로 투명세포군에서의 MVD가 통계적으로 유의하게 높았다(p<0.001) (Table 5).

6. 전이군과 비전이군에서 분화도에 따른 MVD의 비교

Fuhrman법에 의한 종양의 조직학적 분화도는 등급 I은 12례로서 전이군은 3례로 평균 MVD는 434 $\pm$ 89 vessels/mm²였고 비전이군은 9례로 평균 MVD는 561 $\pm$ 19 vessels/mm²였다. 등급 II는 31례로서 전이군은 8례로 평균 MVD는 684 $\pm$ 227 vessels/mm²였고 비전이군은 23례로 평균 MVD는 544 $\pm$ 116 vessels/mm²였다. 등급 III는 6례로서 전이군은 4례로 평균 MVD는 693 $\pm$ 93 vessels/mm²였고 비전이군은 2례로 평균 MVD는 719 $\pm$ 206 vessels/mm²였다. 등급 IV는 8례로서 전이군은 5례로 평균 MVD는 765 $\pm$ 142 vessels/mm²였고 비전이군은 3례로 평균 MVD는 446 $\pm$ 242 vessels/mm²이었다. 전이군과 비전이군에서 조직학적 분화도에 따른 MVD는 통계적인 유의성이 없었다(p>0.05) (Table 6).

7. 전이군과 비전이군에서 세포형태에 따른 MVD의 비교

세포형태에 따른 분포는 투명세포군이 48례로서 전이군은 14례로 평균 MVD는 733 $\pm$ 171 vessels/mm²였고 비전이군은 34례로 평균 MVD는 573 $\pm$ 94 vessels/mm²로서 전이군에서 투명세포의 MVD는 통계적으로 유의한 증가를 보였다(p<0.001).

비투명세포군은 9례로서 전이군은 6례로 평균 MVD는 435 $\pm$ 82 vessels/mm²였고 비전이군은 3례로 평균 MVD는 209 $\pm$ 43 vessels/mm²로서 비투명세포군의 MVD는 전이군과 비전이군간의 통계적인 유의성이 없었다(p=0.09) (Table 7).

고찰

신세포암의 예후인자로서는 종양의 병기와 조직학적 분화도만이 비교적 일치된 예후인자로 알려져 있으나^{19,20)} 세포형태, 종양의 크기, 전이위치 및 전이형태, 전이병소의 수 등의 예후인자들은 각각의 경우에서 일관되게 예후를 예측하지 못하고 있으며 특히, 정확한 병기결정과 치료에 도움이 된다고 생각되어 시행되는

Table 6. Comparison of microvessel density with and without metastasis according to histologic grade

Grade	Patients with metastasis (n=20)		Patients without metastasis (n=37)		P-Value
	Patients	MVD* (Mean $\pm$ SD)	Patients	MVD* (Mean $\pm$ SD)	
I (n=12)	3	434 $\pm$ 89	9	561 $\pm$ 19	0.06
II (n=31)	8	684 $\pm$ 227	23	544 $\pm$ 116	0.32
III (n=6)	4	693 $\pm$ 93	2	719 $\pm$ 206	0.83
IV (n=8)	5	765 $\pm$ 142	3	446 $\pm$ 242	0.53

* : Microvessel density

Table 7. Comparison of microvessel density with and without metastasis as a factor of cell type

Cell type	Patients with metastasis (n=20)		Patients without metastasis (n=37)		P-Value
	Patients	MVD* (Mean $\pm$ SD)	Patients	MVD* (Mean $\pm$ SD)	
Clear (n=48)	14	733 $\pm$ 171	34	573 $\pm$ 94	<0.001
Non-clear(n=9)	6	435 $\pm$ 82	3	209 $\pm$ 43	0.009

* : Microvessel density

후복막임파절 절제술의 시행여부 후의 효과에 관해서도 논란이 많다.^{24,25)} 암이 전이를 하기 위해서는 종양 세포와 비종양성 혈관, 면역계와 결합조직간의 여러 가지 중요한 상호작용이 일어나게 된다. 신세포암의 대부분은 과혈관성 종양으로 그 전이는 주로 혈행성 경로를 취한다. 종양의 혈행성전이는 원발소에 있어서 종양의 증식, 종양세포의 유리, 맥관내 침입 및 수송, 표적장기의 정착, 맥관의 탈출 및 증식이라는 경로를 거치므로 종양의 신생혈관밀도가 높을수록 종양세포의 맥관내 침입 및 수송의 기회는 높을 것이다.^{6,9)} 종양의 성장은 맥관형성에 의존한다는 여러 가지 실험적 증거가 있다.¹⁾ 1971년 Folkman²⁾은 종양 성장은 맥관형성과 관계있다는 개념을 처음으로 제안하였고 일단 종양이 생기면 종양세포들이 증식하기 위하여 종양으로 향하는 새로운 모세혈관의 증가가 선행하게 된다. 이런 가설은 그후 많은 연구를 통해 맥관형성 분자들에 대한 분석을 하게되었으며, 맥관억제성스테로이드(angiostatic steroids), 맥관형성방해물질(angiogenesis inhibitors)과 맥관형성성 질환(angiogenic disease)을 설명하려는 연구가 시도되었다.²⁸⁻³⁰⁾ Folkman 등은 맥관형성에 관여하는 tumor angiogenesis factor (TAF)라는 매개체를 처음으로 악성 종양에서 추출하고 이 인자의 맥관형성억제능(antiangiogenesis)을 악성 성장을 조절하기 위한 새로운 접근방법으로 제안하였다. 여러 가지 맥관형성에 관여하는 폴리펩타이드가 밝혀졌는데

중요한 성장인자로는 산성과 염기성 섬유모세포성 성장인자(acidic and basic fibroblast growth factor), 형질 전환 성장인자(transforming growth factor α 와 β) 등이며 그 외에도 지방으로 이루어진 여러 인자가 관여하는 것으로 알려져 왔다.³⁰⁻³³⁾ 이들은 혈관의 내피세포에 직접 작용하여 유사분열을 자극하거나 동원되는 숙주세포(대식세포 등)에 간접적으로 작용하여 혈관 내피세포성 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)를 유리시켜 작용하기도 한다.³¹⁻³³⁾ 사람의 종양에서 맥관형성의 정도가 전이의 가능성을 예측할 수 있다는 정량적 근거는 피부의 악성 흑색종에서 처음으로 보고되었다.^{3,5)}

종양세포에서 맥관형성능(angiogenic activity)의 시작은 종양의 전 과정에서 아주 다른 시기에 일어날 수 있다. 예를 들어 자궁경부암은 종양이 생기기 이전에 맥관형성이 생기며, 방광암과 유방암은 종양과 동시에, 그리고 악성흑색종과 복강내에 착상된 난소암은 종양발생 이후에 맥관형성이 이루어진다.¹⁾ 특히 유방암에서는 종양의 형성과 동시에 맥관형성이 이루어지기 때문에 이것으로 종양의 생물학적 진행과정을 어느 정도 예측할 수 있는 지표가 될 수 있다. Bosari 등¹¹⁾이 처음으로 유방암종을 이용하여 맥관형성과 종양재발 또는 원격전이와의 연관관계를 9년간의 추적조사를 통하여 연구하였다. 그들은 림프절 전이가 없는 88례와 림프절 전이가 있는 32례를 대상으로 factor VIII-관

련항원과 blood group isoantigens (ABH)를 염색하여 미세혈관의 수(Microvessel count: MVC)를 측정하였는데 림프절 전이가 있는 환자에는 99 ± 22 개로 그렇지 않은 환자의 MVC 73 ± 22 개보다 의미있는 증가를 보였다고 하였다.

또한 림프절 전이가 없는 환자 중에서 원격재발이 있는 환자가 84 ± 19 개로 재발이 없었던 예의 70 ± 22 개에 비해 높은 MVC를 보였으며 림프절 전이가 없는 환자에서 MVC가 전체 생존에서 유일한 의미있는 예측기준이라고 하였다. 본 연구에서도 전이가 있었던 20례의 평균 MVD는 635 ± 202 vessels/mm²로 전이가 없었던 37례의 평균 MVD는 550 ± 128 vessels/mm²로 통계적으로 유의한 차이를 보여 신세포암의 예후인자로서 유의하게 사용될 수 있다고 생각된다.

종양세포 형태에 대한 견해는 반드시 일치하지는 않으나 일반적으로 잘 분화된 투명세포형이 혼합형보다 예후가 좋고, 방추형 및 퇴행성인 형이 투명세포형보다 예후가 나쁜 것으로 보고하는 예가 많다.³⁴⁻³⁶⁾ 세포형, 분화도 및 침윤도 사이의 상호관계에 대하여는 Onishi 등³⁷⁾은 세포형과 분화도의 관계에서 투명세포형은 높은 분화도군에 많고 낮은 분화도군에 적는데 반하여 방추세포, 과립세포, 혼합세포형 순으로 낮은 분화도군에 많다고 보고하였으며 또한 세포형과 침윤도사이에서는 투명세포형이 저침윤도에 많은 경향을 보였다고 보고하였다. 본 연구결과에서는 투명세포군 48례와 비투명세포군 9례로 나누어 MVD를 측정결과 세포형태와 MVD간에서 투명세포군이 비투명세포군에 비해 MVD가 높았고 전이군에서도 통계적으로 유의하게 높았다.

신세포암의 예후를 결정하는 인자로서 종양의 병기 및 조직학적 분화도는 비교적 일치된 견해로 받아들여지고 있다. Gregory 등³⁸⁾은 신세포암에서 MVD는 종양의 병기 및 조직학적 분화도와는 유의한 상관관계가 없었다고 보고하였는데 본 연구결과에서도 종양의 조직학적 분화도는 등급이 높을수록 평균 MVD는 점차 증가를 보였으나 통계학적인 유의성은 없었고 병리학적 소견에 따른 각 병기는 전이군인 병기 IV의 평균 MVD는 비전이군의 평균 MVD에 비해 유의하게 높았으나 각 병기별 평균 MVD의 증가는 통계적으로 유의성이 없었다.

신세포암의 MVD는 전이환자군에서 유의한 증가를 보이므로 다양한 임상증상 및 예후를 보이는 신세포암

의 수술 보조적 치료결정 및 예후 평가에 유의하게 사용될 수 있다고 생각된다.

결론

본 연구에서는 다양한 임상증상 및 예후를 보이는 신세포암의 종양신생혈관밀도(Microvessel density : MVD)를 측정하여 종양의 병기 및 전이유무, 조직학적 분화도 및 세포형태와의 상관관계를 분석하여 그 임상적 유용성을 알아보려고 하였다. 이를 위하여 본원 비뇨기과에서 신세포암으로 진단되어 근치적신적출술을 시행한 57례의 환자를 대상으로 혈관내피세포의 표지자로 Factor VIII-관련항원에 대한 면역조직화학염색을 시행하여 측정된 MVD를 비교분석하여 다음과 결과를 얻었다.

1. 신세포암의 MVD는 전이군에서 비전이군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다.
2. 투명세포군이 비투명세포군에 비해 MVD가 유의하게 높았다.
3. 종양의 조직학적 분화도와 MVD간에는 통계적인 유의성은 없었으나 분화도가 낮을수록 MVD의 점차적인 증가가 관찰되었다.

결론적으로, 종양신생혈관밀도는 다양한 임상증상 및 예후를 보이는 신세포암의 수술 보조적 치료결정 및 예후 평가에 유의하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Folkman J : What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? J Natl Cancer Inst 82:4-6, 1990
2. Folkman J : Tumor angiogenesis : Therapeutic implications. N Engl J Med 136:261-276, 1971
3. 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 22:1205-1209, 1986
4. Srivastava A, Laidler P, Davies RP, Hughes LE : The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness(0.76-4.0mm thick) skin melanoma : a quantitative histologic study. Am J Pathol 133:419-423, 1988

5. Herlyn M, Clark WH, Rodeck U, Mancianti ML, Jambrosic J, Koprowski H : Biology of tumor progression in human melanocytes. *Lab Invest* 56:461-474, 1988
6. Liotta LA, Kleinerman J, Saidel G : The significance of hematogenous tumor cell clumps in the metastatic process. *Cancer Res* 36:889-894, 1976
7. Liotta LA, Stracke ML : Breast Cancer : In Cellular and Molecular Biology Edited by ME Lippman and RB Dickson. Boston, MA Kluwer 1988, 223-238
8. Liotta I, Kleinerman J, Saidel G : Quantitative relationships of intravascular tumor cells, tumor cells, tumor vessels, and pulmonary metastases following tumor implantation. *Cancer Res* 34:997-1004, 1974
9. Polverini PJ, Leiborich SJ : Induction of neovascularization in vivo and endothelial proliferation in vitro by tumor-associated macrophage. *Lab invest* 51:635-642, 1984
10. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J : Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 324:1-8, 1991
11. Bosari S, Lee AKC, DeLellis RA, Heatley G, Wiley B, Silverman ML : Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Human Pathol* 23:755-761, 1992
12. Kaldjian E, Jin L, Lloyd R : Immunohistochemical analysis of breast carcinomas : correlation of estrogen and progesterone receptors, proliferative activity, tumor vascularity, and lymph node metastasis. *Mod Pathol* 5:14-9, 1992
13. 김남훈, 박문향 : 유방암의 중앙신생혈관과의 연관성에 대한 연구. 대한 병리학회지 29:740-745, 1995
14. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, Squartini F, Angeletti CA : Relation of neovascularization to metastasis of non-small cell lung cancer. *Lancet* 340:145-146, 1992
15. Weidner N, Carroll P, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J : Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 143:401-409, 1993
16. Fregene TA, Khanuja PS, Noto AC, Gehani SK, Van Egmont EM, Luz DA, Pienta KJ : Tumor-associated angiogenesis in prostate cancer. *Anticancer Res* 13:2377-2381, 1993
17. Zhan H, Pisters L, Hall MC, Zhao LS, Troncoso P, Pollack A, Chung LW : Biomarkers associated with prostate cancer progression. *J Cell Biochem* 10:208-216, 1994
18. Golimbu M, Al Askari S, Tessler A, Morales P : Aggressive treatment of metastatic renal cancer. *J Urol* 136:805-807, 1986
19. Tannenbaum M : Surgical and histopathology of renal tumors. *Semin Oncology* 10:385-389, 1983
20. Hollaud JM : Cancer of the kidney-natural history and staging. *Cancer* 32:1030-1042, 1973
21. Myers GM Jr, Fahrenbaker LG, Kelalis PP : Prognostic significance of renal vein invasion in hypernephroma. *J Urol* 100:420-423, 1968
22. Skinner DG, Pfister RF, Colvin RB : Extension of renal cell carcinoma into vena cava : the rationale for aggressive surgical management. *J Urol* 135:460-464, 1986
23. Pritchett TR, Lieskovsky G, Skinner DG : Extension of renal cell carcinoma into vena cava: clinical review and surgical approach. *J Urol* 135:460-464, 1966
24. Herrlinger A, Schrott DM, Schott G, Sigel A : What are the benefits of extended dissection of regional lymph node in the therapy of renal cell carcinoma? *J Urol* 146:1224-1227, 1991
25. Giuliani L, Giberti C, Martonana G, Rovida S : Radical extensive surgery for renal cell carcinoma . Long-term results and prognostic factors. *J Urol* 143:468-474, 1990
26. Robson CJ : Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 89:37-42, 1963
27. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C : Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 6:655-663, 1982
28. Crum R, Sazbo S, Folkman J : A new class of steroids inhibits angiogenesis in the presence of heparin or a heparin fragment. *Science* 230:1375-1378, 1985
29. Inoue K, Korenaga H, Tanaka NG : The sulfated polysaccharide-peptidoglycan complex potentially inhibits embryonic angiogenesis and tumor growth in the presence of cortisone acetate. *Carbohydr Res* 181:135-142, 1988
30. Rastinejad F, Polverini PJ, Bouch NP : Regulation of the activity of a new inhibitor of angiogenesis by a cancer suppressor gene. *Cell* 56:345-355, 1989
31. Folkman J : Tumor angiogenesis : Therapeutic implication. *N Engl J Med* 285:1182-1186, 1971
32. Folkman J, Merler E, Abernathy C, Williams G : Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med* 133:275-288, 1971
33. Folkman J : Anti-angiogenesis : New concept for therapy of solid tumors. *Ann Surg* 175:409-416, 1972
34. Golimbu M, Joshi P, Sperber A, Tessler A, Al-Askari S, Morales P : Renal cell carcinoma : Survival and prognostic factors. *Urology* 27:291-301, 1986
35. Murphy GP, Mostofi KK : The significance of cytoplasmic granularity in the prognosis of renal cell carcinoma. *J Urol* 94:48-54, 1965
36. Skinner DG, Colvin R, Vermillion C, Pfister R, Leadbetter W : Diagnosis and management of renal cell carcinoma : A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 28:1165-

- 1177, 1971
37. Onishi T, Masuda F, Machida T : Histologic evaluation of renal cell carcinoma. Jpn J Urol 74:967-976, 1983
38. Gregory T, MacLennan, David G, Bostwick : Microvessel density in renal cell carcinoma: Lack of prognostic significance. Urology 46:27-30, 1995