

갑상선 종양에서 VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) 의 발현과 신생혈관생성

한양대학교 의과대학 이비인후과학교실,* 병리학교실,** 내과학교실***

태 경* · 이용섭* · 박인범* · 서인석*
이형석* · 오영하** · 박용수*** · 안유현***

= Abstract =

Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Thyroid Tumor

Kyung Tae, M.D.,* Yong Seop Lee, M.D.,* In Beom Park, M.D.,*
In Seok Seo, M.D.,* Hyung Seok Lee, M.D.,* Young Ha Oh, M.D.,**
Yong Soo Park, M.D.,*** Yoo Heon Ahn, M.D.***

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Pathology,** Internal Medicine,***
University of Hanyang College of Medicine, Seoul, Korea*

Background and Objectives : Angiogenesis is the process of new blood vessel development from preexisting vessel. Angiogenesis has been considered to be essential for the growth and expansion of a solid tumor. Vascular endothelial growth factor (VEGF), known as one of the most important vascular permeability factors, induces proliferation of endothelial cells, stimulates angiogenesis, and increases vascular permeability. Several recent reports have documented that VEGF overexpression is associated with poor clinical outcomes in many malignancies. The aims of this study were to determine whether microvessel density and VEGF expression are related to clinicopathologic factors such as age, sex, tumor size, tumor stage, and prognostic factors and to evaluate the relationship between VEGF expression and angiogenesis in benign and malignant thyroid tumors.

Materials and Methods : The subjects were 65 patients (27 with papillary carcinoma, 27 with adenomatous hyperplasia, 11 with follicular adenoma) who underwent thyroidectomy from 1995 to 2001. Immunohistochemistry was used to detect VEGF expression and microvessel density (MVD) in paraffin-embedded thyroid tumor specimens.

Results : The intensity of the VEGF expression did not show statistically difference between benign and malignant thyroid tumors. There was no apparent correlation between VEGF expression and age, tumor size, T stage or scores of the AGES, AMES and MACIS systems. The neo-microvessel density was higher in the malignant tumor than the benign tumors. Also, higher neo-microvessel density was associated with metastases of the lymph nodes and scores of the AMES and AGES systems.

Conclusion : Our results suggest that neo-microvessel vessel density may be a significant prognostic factor in the thyroid papillary carcinoma. But the VEGF expression does not appear to be an significant independent prognostic factor for thyroid papillary carcinoma.

KEY WORDS : Vascular endothelial growth factor · Angiogenesis · Thyroid cancer.

서 론

신생혈관의 생성은 기존의 모세혈관에서 새로운 모세혈관이 형성되는 것을 뜻한다. 신생혈관 생성은 배아형성, 신체 성장, 여성의 생식주기, 임신과정 및 상처 치유의 과정 등의 정상적인 생리과정과 당뇨병성 망막장애, 건선, 류마티스성 관절염 및 암세포의 증식 등과 같은 병적인 과정에도 관여한다¹⁾. 신생혈관생성은 암종의 성장을 가속화하고, 국소침범 및 원격전이를 가능하게 하며, 신생혈관생성을 유도하는 인자로는 조직내의 저산소증과 acidic 또는 basic fibroblast growth factor (FGF-1, FGF-2)와 vascular endothelial growth factor (VEGF) 등이 관여하는 것으로 알려져 있다²⁻⁴⁾. 신생혈관생성인자 중에서 가장 중요한 인자인 VEGF는 혈관 내피세포에 선택적으로 작용하는 성장인자로 유전자는 염색체 6p21.3에 위치한다⁵⁾. VEGF는 34~42 kDa의 당단백질로서 세포막수용체 (flt-1, flk-1/KDR)에 작용하여 phospholipase C system을 활성화시켜 혈관내피세포를 증식시키고, 미세혈관의 투과성을 증가시켜 혈장단백을 배출시키고 섬유소를 침착시킴으로 새로운 혈관의 형성을 돕는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 유방암, 전립선암, 간암, 뇌암, 자궁경부암, 식도암, 대장암, 두경부암, 신장암 및 방광암 등 여러 인간의 암종에서 VEGF의 과발현이 관찰되며 VEGF의 과발현이 암의 재발, 원격전이, 나쁜 예후 등과 연관이 되어있다³⁾⁷⁻⁹⁾. Vignetto 등¹⁰⁾은 VEGF의 발현 정도가 갑상선 미분화 암종에서 유두상암종이나 여포상암종에서 보다 높게 나타남을 제시하였고, Soh 등¹¹⁾은 갑상선 세포주들에서 VEGF가 분비되고 갑상선암세포주들에서 VEGF가 정상세포주에 비하여 더 많이 분비됨을 관찰하였다.

본 연구에서는 갑상선 양성 종양과 악성 종양에서 면역조직화학적 방법으로 VEGF 발현 및 미세혈관밀도를 측정하고, 의무 기록의 후향적 고찰을 통해 갑상선종양에서 VEGF 발현의 의의와 신생혈관 생성과의 상관관계를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1995년부터 2001년 사이에 한양대학교의료원 이비인후과에서 갑상선 종양으로 수술받은 환자 중 종양조직 파라핀 블록의 보관이 양호하고 추적관찰이 가능하였던 65예를 연구대상으로 하였다. 총 65예 중 양성종양이 38예, 악성종양이 27예였다. 양성종양 38예 중 선종성 과형성증(adenomatous hyperplasia)이 27예, 여포상선종(follicular adenoma)이 11예 였으며, 악성종양 27예는 모두 유두상암종

Table 1. Characteristics of thyroid tumor patients

	Benign (n=38)	Malignant (n=27)
Age	45.9±13.4	44.6±15.4
Sex (M/F)	6/32	3/24
Tumor size (cm)	2.9± 1.2	2.8± 1.5

(papillary carcinoma)이었다.

총 65예 중 56예가 여성, 9예는 남성이었으며, 연령은 14~74세로 평균 46세였다. 유두상암종 27예의 연령분포는 22세에서 73세로 평균 45세였으며 24예가 여성, 3예가 남성이었다. 양성종양 38예의 연령분포는 14세에서 72세로 평균 56세였으며, 32예가 여성, 6예가 남성이었다. 종양의 크기는 악성종양은 2.8±1.0cm이었고, 양성종양은 2.9±0.8cm이었으며 두 군간의 통계적 차이는 없었다(Table 1).

대상자 65예의 의무기록을 후향적으로 조사하여 성별, 나이, 병리소견, 종양의 크기, 경부림프절 전이 및 예후인자 등의 임상적 인자와 VEGF 발현과 미세혈관밀도와의 상관관계를 분석하였다.

2. 연구방법

1) 면역조직화학적 염색

VEGF 발현의 측정은 면역조직화화법을 이용하였다. 10% 중성 포르말린에 고정 후 파라핀에 포맷되어 있는 조직에서 4 μm 두께의 연속 절편을 만들고 L-lysine coated slide에 고정하여 면역조직화학적 염색에 사용하였으며 슬라이드를 65℃ 보온기에서 밤새 부양한 후, xylene에 20분간 2회 담가 탈 파라핀 과정을 거쳤다. 그 후 100%, 90%, 70%, 30%의 ethanol에 각각 10분, 5분, 5분, 5분씩 처리하여 함수화를 유도하였다. 내인성 과산화효소의 활성을 억제시키기 위하여 methanol과 hydrogen peroxidase를 1 : 4로 혼합한 용액에 15분간 반응시킨 후 Tris-buffered saline(이하 TBS, pH 7.0)에 3회 세척하였다. 이후 슬라이드를 citric acid(pH 6.0) 용액에 담그고 전자렌지에서 70℃로 10분 정도 가열하여 항원 복구를 시행하였다. 상온에서 30분 정도 방치하여 식힌 후 TBS에 3회 세척하였으며, Blocking 항체를 도포하여 37℃에서 30분간 반응시킨 후 TBS용액에 3회 세척하였다.

VEGF에 대한 단클론 항체(Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA)를 슬라이드에 도포하고 4℃에서 밤새 반응시킨 후 TBS에 세척하였고, 이차 항체를 도포하여 37℃에서 30분을 반응시킨 후 재차 세척하였다. ABC(Avidin-biotin complex, Vectastain, CO, USA)를 도포하여 37℃에서 30분을 반응시킨 후 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride(DAB)로 발색한 후 universal mount을 이용하여 봉입하였다.

미세혈관밀도는 이중면역조직화학법을 이용하여 측정하였다. 미세혈관밀도는 혈관 내피 세포의 세포막에 특징적으로 존재하는 CD34에 대한 항체를 이용하였으며, 현재 증식 중인 신생혈관의 측정을 위하여 Ki67에 대한 항체를 같이 이용하는 이중면역조직화학법을 실시하였다. 슬라이드의 전처치는 VEGF와 같은 과정으로 처리한 후, Ki67에 대한 항체(NeoMarker, CA, USA)를 슬라이드에 도포하고 37°C에서 2시간동안 반응시킨 후 TBS에 세척하였다. 이차 항체를 도포하여 37°C에서 30분을 반응시킨 후 재차 세척하였다. ABC(Avidin-biotin complex, Vectastain, CO, USA)를 도포하여 37°C에서 30분을 반응시킨 후 5-bromo-4-chloro-3-indoxyl phosphate and nitro blue tetrazolium chloride(BCIP/NBT, DAKO, USA)로 발색하였다. Ki67에 대한 염색이 끝난 슬라이드를 TBS에 세척한 후 다시 CD34에 대한 단클론 항체(NeoMarker, CA, USA)를 도포하고 37°C에서 2시간동안 반응시킨 후 TBS에 세척하였으며, 이차 항체를 도포하여 37°C에서 30분을 반응시킨 후 재차 세척하였다. 다시 ABC(Avidin-biotin complex, Vectastain, CO, USA)를 도포하여 37°C에서 30분을 반응시킨 후 3-amino-9-ethylcarbazole(AEC)로 발색한 후 universal mount를 이용하여 봉입하였다.

2) VEGF 발현 및 미세혈관밀도의 측정

동일한 부위의 다른 슬라이드를 헤마톡실린-에오신으로 염색하고 종양이 있는 부분을 슬라이드에 표시한 후 항 VEGF 항체와 CD34 항체를 이용하여 면역조직화학법으로 염색한 슬라이드를 겹쳐서 종양이 있는 동일한 부분을 표시하였다.

VEGF의 발현은 종양세포의 세포질이 갈색으로 염색되는 것을 양성반응으로 판정하였으며, 광학 현미경 100배 시야에서 무작위로 3개의 시야를 골라 종양세포에서 VEGF 발현이 있는 세포의 백분율을 측정하여 그 평균값을 구하였다. VEGF 발현율이 10%미만인 경우를 음성이라 하였고, 10%이상인 경우를 VEGF 양성으로 판정하였다. 양성을 VEGF 발현 정도에 따라 10%이상 40%미만인 경우 1+, 40%이상 70%미만인 경우 2+, 70%이상인 경우 3+로 각각 분류하였다(Fig. 1).

평균미세혈관밀도[average MVD(microvessel density)]는 광학 현미경 100배 시야에서 무작위로 3개의 시야를 골라 CD34에 의해 혈관 내피 세포의 세포막이 붉은색으로 염색된 혈관의 개수를 측정한 후 그 평균값으로 하였다. 신생미세혈관밀도(neo MVD)는 CD34를 이용한 면역조직화학법으로 염색된 혈관내피세포 중 Ki67에 의해 핵이 동시

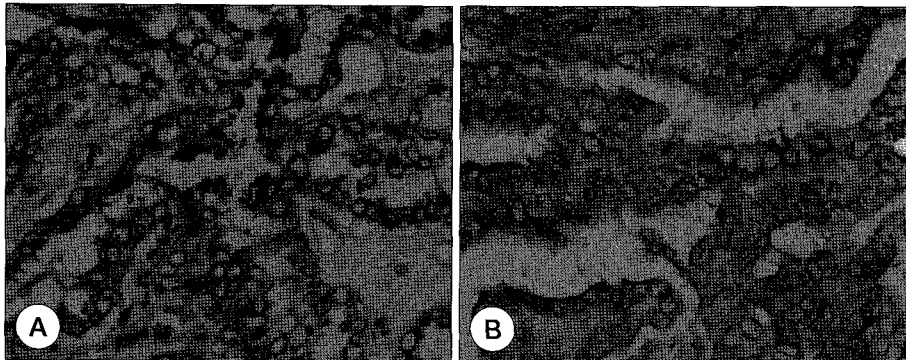


Fig. 1. Immunohistochemical demonstration of VEGF expression in papillary thyroid carcinoma. A : Photograph demonstrates a papillary thyroid carcinoma with no cytoplasmic staining for VEGF. B : Photograph demonstrates intense cytoplasmic staining for VEGF ($\times 400$, light microscope).

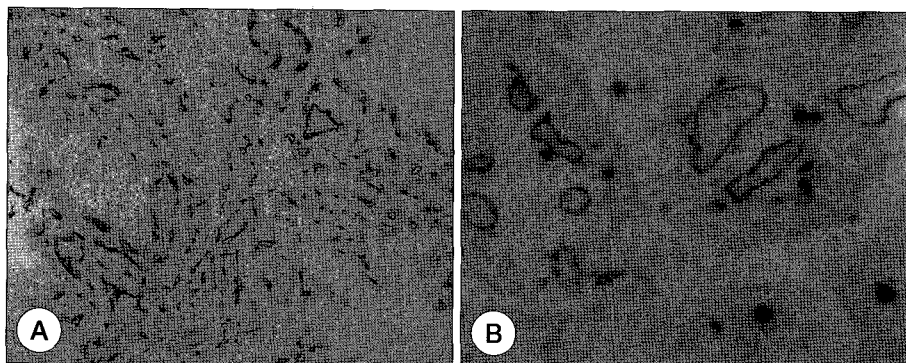


Fig. 2. Double immunohistochemical demonstration of CD34 & Ki67 expression on vascular endothelial cell. Newly proliferating microvessels were stained with CD34 and Ki-67 in cytoplasm and nuclei of vascular endothelial cells simultaneously (A : $\times 100$, B : $\times 400$, light microscope).

에 검색으로 검색되는 현재 증식중인 신생미세혈관의 밀도로 정의하였으며 신생미세혈관의 수가 가장 많은 부분을 골라 광학 현미경 400배의 한 시야에서 측정된 신생미세혈관의 수로 정의하였다(Fig. 2).

3. 통계처리

각 결과에 대한 통계적 검증을 위해 SPSS v.10 프로그램을 이용하여 Chi-square test 및 independent t test를 시행하였고 유의수준은 p-value 0.05 이하로 하였다.

결 과

1. VEGF의 발현

양성종양 38예 중 2예는 VEGF 음성이었고, 36예에서 VEGF 양성이었다. VEGF 양성인 양성종양 36예 중 2예가 1+, 14예가 2+, 20예가 3+였다. 악성종양 27예 중 6예는 VEGF 음성이었고, 21예에서 VEGF 양성이었다. 악성 종양의 VEGF 양성 21예 중 7예는 1+, 7예는 2+, 7예는 3+였다. 양성종양과 악성종양에서의 VEGF 발현을 비교 시 두군 간의 통계적 차이는 없었다(p=0.074).

양성종양에서 VEGF 음성인 경우와 VEGF 양성인 경우에서의 평균연령은 각각 53.5±16.3 및 45.5±13.3으로 차이가 없었고, 악성종양에서도 VEGF 음성과 VEGF 양성인 경우가 각각 43.2±14.4 및 45.0±15.9로서 통계적인 차이를 보이지 않았다(p=0.417, p=0.797) (Table 2).

양성종양 38예 중 VEGF 음성 2예와 VEGF 양성 36예의 종양의 평균 크기는 각각 2.6±1.5 및 3.0±1.2로 통계적 차이가 없었다(p=0.646). 악성종양 27예 중 VEGF 음성 6예와 VEGF 양성 21예에서 종양의 평균 크기는 각각 1.8±0.5 및 3.0±1.5로서 VEGF 양성군에서 큰 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다(p=0.077) (Table 2).

악성종양 27예를 대상으로 TNM Stage(AJCC, 2003)에

의해 병기를 결정하였으며, T 및 N 병기에 대하여 VEGF의 발현을 비교하였다. 악성 종양 27예 중 T1, T2, T3, T4는 각각 6, 13, 6, 2예였으며, T1 및 T2 병기, T3, T4 병기로 두군으로 나누어 비교하였을 때 VEGF 발현 유무는 통계적으로 유의한 연관관계가 없었다(p=0.689).

악성종양 27예 중 12예에서 경부림프절 전이가 있었으며, 림프절 전이의 유무에 따라 VEGF의 발현의 유의한 차이는 없었다(p=0.662).

악성종양 27예에서 갑상선 암종의 예후 지표인 AMES score(age, distant metastasis, extent of disease, size of lesion), AGES score(age, histologic tumor grade, extent of disease, tumor size), MACIS score(metastasis, age, completeness of resection, invasion, size)와 VEGF의 발현을 비교하였다. AMES score, AGES score, MACIS score에 따라 저위험군과 고위험군으로 나누어 비교할 때, 세 예후지표 모두 저위험군은 22예, 고위험군은 5예였다. VEGF의 발현은 AMES score, AGES score, MACIS score와 통계적 유의성이 없었다(Table 3).

2. 미세혈관밀도

평균미세혈관밀도는 유두상 암종에서 55.9±32.4, 양성 종양에서는 45.7±26.0로 악성종양에서 더 높은 경향이 있었으나 통계적 유의성은 없었다(p=0.181).

신생미세혈관밀도는 양성종양과 악성종양에서 각각 2.3±0.9 및 3.7±1.1로 악성종양에서 통계적으로 유의하게 높았다(p=0.001) (Table 4).

여자는 51세, 남자는 41세를 기준으로 하여 기준연령미만과 이상인 경우로 나누어 비교하였다. 악성종양 27예 중 기준연령미만인 경우가 17예였으며, 기준연령이상인 경우가 10예였다. 기준연령이상인 경우와 미만인 경우의 평균 미세혈관밀도와 신생미세혈관밀도는 각각 49.6±15.8, 66.6±36.1 및 3.6±1.2, 3.9±1.0으로 통계적 유의성은 없었다

Table 2. The expression of VEGF according to age, sex and tumor size

	Benign (n=38)		p value	Malignant (n=27)		p value
	VEGF(-) (n=2)	VEGF(+) (n=36)		VEGF(-) (n=6)	VEGF(+) (n=21)	
Age	53.5±16.3	45.5±13.3	0.417	43.2±14.4	45.0±15.9	0.797
Sex (M/F)	0/2	6/30	NS	1/5	2/19	0.545
Tumor size (cm)	2.6±1.5	3.0±1.2	0.646	1.8±0.5	3.0±1.5	0.077

VEGF : vascular endothelial growth factor

Table 3. Expression of VEGF according to AMES, AGES, MACIS score in thyroid papillary carcinoma

	AMES			AGES			MACIS		
	Low risk (n=22)	High risk (n=5)	p value	Low risk (n=22)	High risk (n=5)	p value	Low risk (n=22)	High risk (n=5)	p value
VEGF(+)	3	2	0.221	3	2	0.221	4	1	0.674
VEGF(-)	19	3		19	3		18	4	

VEGF : vascular endothelial growth factor

(p=0.101, p=0.489).

T 병기와 평균미세혈관밀도 및 신생미세혈관밀도는 통계적으로 유의한 연관관계가 없었다(p=0.595, p=0.523).

경부 림프절 전이의 유무에 따라 평균미세혈관밀도를 비교하였을 때 통계적 차이는 없었다(p=0.122). 신생미세혈관밀도는 경부 림프절 전이가 없는 경우와 있는 경우가 각각 3.3 ± 0.9 및 4.3 ± 1.1 로 경부 림프절 전이가 있는 경우 신생미세혈관밀도가 유의하게 높았다(p=0.018) (Table 5).

갑상선 종양의 예후 지표인 AMES score, AGES score, MACIS score를 저위험군과 고위험군으로 나누어 평균미세혈관밀도 및 신생미세혈관밀도를 비교하였다. 평균미세혈관도는 AMES score, AGES score, MACIS score 모두에서 저위험군과 고위험군간의 통계적 차이가 없었다(p=0.076, p=0.076, 0.907). 반면 신생미세혈관밀도는 AMES score와 AGES score에서 고위험군에서 저위험군보다 통계적으로 유의하게 높았다(p=0.017). MACIS score에서는 고위험군이 저위험군보다 높은 경향이 있었으나 통계적 유의성은 없었다(p=0.120) (Table 6-8).

3. VEGF발현과 미세혈관밀도의 관계

전체 갑상선 종양 65예 중 VEGF 양성인 57예와 VEGF 음성인 8예에서 평균미세혈관 밀도는 각각 49.7 ± 31.0 및

Table 4. Average MVD, neo MVD according to the tumor pathology

	Benign (n=38)	Malignant (n=27)	p value
Average MVD	45.7 ± 32.4	55.9 ± 26.0	0.181
Neo MVD	2.3 ± 0.9	3.7 ± 1.1	0.001

MVD : microvessel density

Table 5. Average MVD, neo MVD according to LN metastasis in thyroid papillary carcinoma

	LN(-) (n=15)	LN(+) (n=12)	p value
Average MVD	48.9 ± 18.2	64.6 ± 32.1	0.122
Neo MVD	3.3 ± 0.9	4.3 ± 1.1	0.018

MVD : microvessel density

Table 6. Average MVD, neo MVD according to AMES score in thyroid papillary carcinoma

	Low risk (n=22)	High risk (n=5)	p value
Average MVD	51.6 ± 18.7	74.5 ± 45.0	0.076
Neo MVD	3.4 ± 0.8	5.2 ± 1.1	0.017

MVD : microvessel density

Table 9. Average MVD and neo MVD according to the expression of VEGF in benign and malignant thyroid tumors

	Benign (n=38)		p value	Malignant (n=27)		p value
	VEGF(-) (n=2)	VEGF(+) (n=36)		VEGF(-) (n=6)	VEGF(+) (n=21)	
Average MVD	30.8 ± 13.9	46.5 ± 33.0	0.513	58.6 ± 23.4	55.1 ± 27.2	0.780
Neo MVD	2.0 ± 1.4	2.3 ± 0.9	0.693	4.0 ± 1.7	3.6 ± 0.9	0.466

MVD : microvessel density, VEGF : vascular endothelial growth factor

51.6 ± 24.1 로 유의한 관계가 없었고, 신생미세혈관 밀도도 각각 2.8 ± 1.1 및 3.5 ± 1.8 로 유의한 관계가 없었다.

양성종양 38예 중 VEGF 발현과 평균미세혈관밀도 및 신생미세혈관밀도와의 각각 유의한 관계가 없었다(p=0.513, p=0.693). 악성종양 27예에서도 VEGF의 발현과 평균 및 신생미세혈관밀도와의 유의한 차이가 없었다(p=0.780, 0.466) (Table 9).

고 찰

악성 종양에서 신생혈관의 생성은 암세포가 확장하고 성장하는데 필수적인 과정으로 암세포의 주위 침습 및 전이에 관여하는 것으로 알려져 있다²⁾. 종양이 1mm^3 이내까지는 확산에 의하여 산소와 영양분의 공급을 받으나 그 이상으로 자라기 위해서는 반드시 신생혈관생성이 뒷받침 되어야한다. 신생혈관생성의 과정은 종양세포에서 생성되는 tumor angiogenic factor에 의해 조절되며, 혈관 생성을 촉진시키는 인자로는 basic fibroblast growth factor (b-FGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-8, platelet-derived endothelial cell growth factor (PDGF) 등이 알려져 있고, 혈관생성을 억제하는 인자로는 thrombospondin-1, platelet factor-4, angiostatin, endostatin, IFN- α 와 tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP) 등이 밝혀졌다¹²⁾¹³⁾.

VEGF는 여러 암에서 과발현이 관찰되었으며, 종양 예후 인자로서의 역할에 대한 여러 연구가 보고되었다. Maeda 등¹⁴⁾은 위암에서 VEGF의 발현은 림프절 전이나 원격전이가 있을 때 높게 나타나고 위암이 진행될수록 높게 나타나

Table 7. Average MVD, neo MVD according to AGES score in thyroid papillary carcinoma

	Low risk (n=22)	High risk (n=5)	p value
Average MVD	51.6 ± 18.7	74.5 ± 45.0	0.076
Neo MVD	3.4 ± 0.8	5.2 ± 1.1	0.017

MVD : microvessel density

Table 8. Average MVD, neo MVD according to MACIS score in thyroid papillary carcinoma

	Low risk (n=22)	High risk (n=5)	p value
Average MVD	56.1 ± 24.7	54.4 ± 37.2	0.907
Neo MVD	3.6 ± 1.1	4.5 ± 0.6	0.120

MVD : microvessel density

결론

위암의 독립적인 예후인자로서의 가치가 있다고 보고하였다. Abu-Jaweh 등¹⁵⁾은 난소암에서 VEGF의 발현이 정상조직에 비하여 높다고 보고하였고, Enisma 등¹⁶⁾은 두경부 편평세포암에서 VEGF 발현정도가 암의 분화가 나뉠수록 높게 나타났고, 원발암의 위치나 병기와는 관계가 없음을 보고하였다. Brown 등³⁾은 신장암과 방광암에서 VEGF 발현이 증가한다고 하였다. Kilicarslan 등¹⁷⁾은 갑상선 유두상암종에서 정상 갑상선 조직보다 VEGF의 발현과 미세혈관밀도가 더 높다고 보고하였고, Viglietto 등¹⁰⁾은 저등급암에서 고등급암으로 변화하는데 VEGF가 중요한 역할을 한다고 보고하였다. Huang 등¹⁸⁾은 갑상선에서의 VEGF의 발현 정도는 조직학적 분류와 악성화 단계에 따라 다르게 나타남을 보고하였고, Katoh 등¹⁹⁾은 갑상선 여포성선종 및 유두암종에서 VEGF가 강하게 발현되는 반면, 갑상선 여포암 및 미분화암에서는 VEGF가 억제됨을 보고하였다. 또한 Kelin 등²⁰⁾은 VEGF는 갑상선종양에서만 아니라, 정상 갑상선 조직과 갑상선염에서도 발현되며 그레이브스병에서도 발현된다고 하였다.

본 연구의 결과에서 갑상선 양성종양과 악성종양간의 VEGF 발현 정도에 대한 비교에서 유의한 차이가 없었고, 갑상선유두상암종에서 VEGF의 발현은 환자의 나이, 종양의 크기, 종양의 병기 및 예후 인자와 관련이 없었다. 갑상선 여포상선종 및 선종성과형성증에서도 VEGF가 강하게 발현되었는데 이는 갑상선 조직은 혈관이 풍부하여 다른 종양에 비하여 상대적으로 악성종양에서 뿐만 아니라 양성종양에서도 VEGF 발현이 높은 것으로 추정되며 이는 Kelin 등²⁰⁾의 결과와 일치하는 소견이다.

본 연구에서 평균미세혈관밀도는 양성종양과 악성종양간에 유의한 차이를 보이지 않았고 여러 예후인자들과의 통계적 연관성이 없었으나 신생미세혈관밀도는 양성종양보다 악성종양에서 통계적으로 의미있게 증가하였고 림프절 전이가 있는 경우, AMES score와 AGES score가 증가할수록 통계적으로 유의하게 증가하였다. 이상의 결과로 미루어 갑상선 유두상암종에서 신생혈관 생성이 암종의 발생 및 진행에 매우 중요한 역할을 하리라 생각된다. 그리고 혈관 분포가 많은 갑상선 조직에서 단순히 미세혈관 밀도를 측정하는 것 보다는 새로이 증식하여 생성되고 있는 신생미세혈관을 측정하는 것이 악성종양의 특성을 더 의미있게 반영한다고 사료된다.

본 연구의 결과에서 VEGF의 발현과 미세혈관밀도는 통계적으로 유의한 연관관계는 없었는데 미세혈관밀도에 VEGF 이외의 여러 인자가 같이 작용하기 때문이라 추정되며 앞으로 좀 더 많은 예를 대상으로한 추가 연구가 필요하리라 사료된다.

본 연구의 결과로 미루어 신생혈관생성은 갑상선 유두상암종의 발생 및 진행과 관련된 중요한 요소라 생각되며 신생미세혈관밀도는 유두상암종의 예후를 예측할 수 있는 중요한 예후인자라 사료된다. 반면 VEGF는 양성종양과 악성종양 모두에서 발현되며 유두상암종의 병기 및 예후 등과 연관관계가 없어 갑상선 종양에서 악성화 및 예후를 예측하는 독립적인 인자로 보기는 어려울 것으로 생각된다.

중심 단어 : 혈관내피성장인자 · 신생혈관생성 · 갑상선암.

References

- 1) Folkman J: *Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid, and other disease. Nat Med.* 1995;1:27-31
- 2) Folkman J: *Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. Semin Oncol.* 2002;29:15-18
- 3) Brown LF, Berse B, Jackman RW, et al: *Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in kidney and bladder carcinomas. Am J Pathol.* 1993;143:1255-1262
- 4) Stravri GT, Zachary IC, Baskerville PA: *Basic fibroblast growth factor upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells: synergistic interaction with hypoxia. Circulation.* 1995;92:11
- 5) Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, Persico G: *Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to the human chromosome 6p21.3. Circulation.* 1996;93:1493-1495
- 6) Brock TA, Dvorak HF, Senger DR: *Tumor-secreted vascular permeability factor increases cytosolic Ca²⁺ and von Willebrand factor release in human endothelial cells. Am J Pathol.* 1991;128:213-221
- 7) Guidi AJ, Abu-Jawdeh G, Berse B, et al: *Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) expression and angiogenesis in cervical neoplasia. J Natl Cancer Inst.* 1995;87:1237-1245
- 8) 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
- 9) Macchiarini P, Fontanini G, Hardin M, Squartini F, Angeletti CA: *Realtion of neovascularization to metastasis of non-small-cell lung cancer. Lancet* 1991;340:145-146
- 10) Viglietto G, Maglione D, Cerutti J, et al: *Upregulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) and downregulation of placenta growth factor (PIGF) associated with malignancy in human thyroid and cell lines. Oncogene.* 1995;11:1569-1579
- 11) Soh EY, Duh QY, Sobhi SA, et al: *Vascular endothelial growth factor expression is higher in differentiated thyroid cancer than in normal or benign thyroid. J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:

3741-3747

- 12) Michelet R, Susan LJ, Prudence AES, Stephen F, Kenneth S, Russell L: *Expression of the angiogenetic factor. Vascular endothelial cell growth factor, acidic and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor β -1, platelet-derived endothelial cell growth factor, placenta growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis. Cancer Res. 1997;57:963-969*
- 13) Folkman J: *Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. Smin Oncol. 2002;29:15-18*
- 14) Maeda K, Chung YS, Ogawa Y: *Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma. Cancer. 1996;77:858-863*
- 15) Abu-Jawdeh G, Faix J, Niloff J, et al: *Strong expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in ovarian borderline and malignant neoplasms. Lab Invest. 1996;74:1105-1115*
- 16) Enisma RJ, Spiro JD, Kreuzer DL: *Vascular endothelial growth factor expression in head and neck squamous cell carcinoma. Am J Surg. 1997;174:513-517*
- 17) Kilicarslan AB, Ogus M, Arici C, Pestereli HE, Cakir M, Karpuzoglu G: *Clinical importance of vascular endothelial growth factor (VEGF) for papillary thyroid carcinomas. APMIS. 2003;111:439-443*
- 18) Huang SM, Lee JC, Wu TJ, Chow NH: *Clinical relevance of vascular endothelial growth factor thyroid neoplasms. World J Surg. 2001;25:302-306*
- 19) Katoh R, Miyagi E, Kawaoi A, et al: *Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in human thyroid neoplasms. Hum Pathol. 1999;30:891-897*
- 20) Klein M, Picard E, Vignaud JM, et al: *Vascular endothelial growth factor gene and protein: strong expression in thyroiditis and thyroid carcinoma. J Endocrinol. 1999;161:41-49*