

두경부 편평 세포암의 원발 병소와 전이 경부 림프절에서 Matrix Metalloproteinase-9와 Basic Fibroblast Growth Factor의 발현

한림대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실,* 병리학교실**
노영수* · 황준식* · 김진* · 김진환* · 조성진** · 신형식**

= Abstract =

Expression of Matrix Metalloproteinase-9 and Fibroblast Growth Factor in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck and Metastatic Cervical Lymph Node

Young Soo Rho, M.D.,* Joon Sik Hwang, M.D.,* Jin Kim, M.D.,*
Jin Hwan Kim, M.D.,* Sung Jin Cho, M.D.,** Hyung Sik Shin, M.D.**

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Pathology,**
Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea*

Objectives : Cancer lethality is usually the result of local invasion and metastasis of neoplastic cell from the primary tumor. Because of their ability to degrade extracellular matrix components, matrix metalloproteinases (MMPs) and basic fibroblast growth factor (bFGF) have been implicated in the breakdown of basement membrane and underlying stroma, thereby facilitating tumor growth and invasion. It has been well established that MMPs and bFGF expression correlate with cervical lymph node metastasis, but studies on expression in the metastatic cervical lymph node itself are not enough. We have analyzed matrix metalloproteinases (MMPs) and basic fibroblast growth factor (bFGF) in squamous cell carcinoma of the head and neck and metastatic cervical lymph node, and evaluated their relationship and clinicopathologic significance.

Material and Methods : 20 cases of squamous cell carcinoma of the head and neck were entered on the study of immunohistochemical stains for MMP-9 and bFGF in the obtained tissue from primary tumor and metastatic cervical lymph node. We analyzed the relationship between MMP-9, bFGF expression of the primary tumor and metastatic node with age, sex, T-stage, N-stage, histologic grade, pathologic stage and disease free survival.

Results : Expression of MMP-9 and bFGF in cancer cell and metastatic lymph node was higher than that in normal cell and lymph node. According to histologic differentiation, expression of MMP-9 of the metastatic cervical lymph node was higher than primary tumor. Considering to other clinicopathologic factor, no statistical significance was seen in MMP-9 and bFGF.

Conclusion : We found that expression of MMP-9 is higher in the metastatic lymph node than primary tumor in the poorly differentiated squamous cell carcinoma. But we don't find out the statistical significance in relation between bFGF and clinical factors. So we guess that some different mechanism of MMP-9 and bFGF in Head & Neck squamous cell carcinoma exist. Further studies will be necessary to establish their pathogenesis in the Head and Neck cancer.

KEY WORDS : MMP-9 · bFGF · Metastatic lymph node · Squamous cell carcinoma.

서 론

악성종양의 전이는 원발암종으로부터 암세포의 탈락, 주위의 기질조직 내로의 침윤, 림프관 혹은 혈관 기저막을 통한 침습, 혈류를 통한 순환, 원격장기로의 이동, 그리고 암세포에서 분비되는 성장인자와 신생혈관 생성을 통한 독립적인 병소의 형성 등 연속적으로 진행되는 일련의 독립적이고 복잡한 다단계 과정을 거치는 것으로 알려져 있다¹⁾. 두경부에서 가장 많이 발생하는 편평세포암종 역시 병변이 진행됨에 따라 암소(cancer nest)를 형성하는 경향이 있으며 이를 둘러싼 암소주위의 기저막이 파괴되면 종양세포가 세포외 기질의 혈관 및 림프관을 통해 전이가 일어나게 된다. 이 기저막은 특히 IV형 교원질, laminin 및 heparin sulfate, proteoglycan 등으로 구성되어 있는데 이 중 IV형 교원질이 주요 골격을 형성하고 있다. 한편 세포외 기질을 파괴하는 효소로 cathepsin, urokinase-type plasminogen activator 및 metalloproteinase계의 효소 등이 알려져 있고 그와 더불어 신생혈관생성에 관여하는 인자로는 vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), epidermal growth factor (EGF), plasminogen activator (PA), matrix metalloproteinase (MMP)가 알려져 있다²⁾. 본 연구는 두경부암 중 구강 및 구인두 편평세포암종 환자를 대상으로 암종의 림프관 혹은 혈관의 기저막 침습과 신생 혈관 형성에 관여하는 것으로 알려진 MMP-9과 bFGF의 발현정도를 원발병소와 전이 림프절에서 각각 비교하고 임상병기, 조직병리학적 인자 및 추적생존율과 비교 분석함으로써 이들 환자에서 MMP-9 및 bFGF의 예후적 의미를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

연구 대상은 1995년 10월부터 2002년 10월까지 한림대학교 의과대학 강동성심병원 이비인후-두경부외과 교실에서 구강 및 구인두 편평세포암으로 수술을 시행 받은 후 조직 검사상 병리적 전이 림프절이 있는 환자 중 비교적 표본의 상태가 양호한 20명의 환자를 대상으로 하였다. 환자의 의무 기록지 및 조직병리 검사결과지를 토대로 성별, 연령, AJCC(2002)의 TNM 체계에 따른 원발성 종양의 크기 혹은 국소 침범정도(T stage)와 경부 림프절 병기(N stage), 조직병리학적 분화도, 재발여부, 무병생존기간(disease free survival time) 등을 후향적으로 분석하였다. 성별은 남자가 14예, 여자가 6예, 연령은 34세부터 76세까지로 평균연령

은 56.8세이었다. 원발병소로는 설암 6예, 구강저암 3예, 설근암 5예, 편도암 5예, 후구 삼각부암 1예였고, 원발 병소 병기로는 T1 2예, T2 9예, T3 6예, T4 3예이었다. N병기는 N1이 3예, N2a가 1예, N2b가 10예, N2c는 5예, N3는 1예이었다. 조직병리학적 분화도는 고분화군 4예, 중등도분화군 11예였고 저분화군은 5예였고, 평균추적관찰기간은 14.7개월이었다.

2. 면역조직화학적 염색

연구재료는 수술시 적출된 종양과 전이된 림프절 및 정상 점막을 10% 중성포르말린 고정과 파라핀 포매를 거친 후 hematoxylin-eosin(H-E) 염색을 시행하여 광학 현미경 하에서 조직학적 유형과 등급을 정한 다음 보관 상태가 양호한 조직을 선택하여 4 μ m의 연속절편으로 만들어 사용하였다.

MMP-9과 bFGF에 대한 면역조직화학적검사는 ABC(avidin-biotin complex) kit(DAKO, USA)를 이용한 LSAB(labelled streptavidin-biotin)기법으로 면역염색을 하였다. 파라핀 블록을 4 μ m두께로 박절하여 슬라이드에 부착시킨 후 xylene에 5분간 3회 처리하여 파라핀을 제거하고, 계열별 에탄올에 처리한 후 증류수로 함수시켰다. 처리된 조직절편은 10mM citrate buffer에 담근 후 약 5분씩 2회 microwave oven에서 끓인 다음 citrate buffer에서 약 20분 정도 식힌다. 이후 내인성 과산화 효소의 활동을 억제하기 위하여 3% H₂O₂가 포함된 메탄올용액에 20분간 처리하고 일차 항체의 비특이적 결합을 감소시키기 위하여 정상 염소혈청에 30분간 처리한 후 일차 항체인 MMP-9(purified mouse monoclonal antibody, Oncogene, USA), bFGF(purified mouse monoclonal antibody, Oncogene, USA)와 CD34 항체(purified mouse monoclonal antibody, Dako, USA)를 5% 소혈청 알부민을 함유한 희석액을 이용하여 1:20으로 희석하여 4°C에서 16시간 동안 반응시켰다. Tris 완충액으로 세척한 후 biotinylated link antibody(2차 항체, LSAB kit, Dako, USA)를 30분간 반응시키고 tris 완충액으로 세척한 후 streptavidin-peroxidase를 30분간 실온에서 반응시켰다. 다시 tris 완충액으로 세척한 후 발색제인 AEC(3-amino-9-ethylcarbazole)를 이용하여 5분간 반응시킨 다음 세척하여 Mayer's hematoxylin으로 대조염색 후 wet mounting하여 광학현미경으로 관찰하였다. 음성대조군으로는 구강 및 구인두암종 적출시 채취한 구강 내 정상 점막조직과 정상 림프절 조직 각 5예를 상기 방법으로 염색하여 사용하였다.

3. MMP-9과 bFGF 면역조직화학 염색 판정

염색 결과의 판정은 두 사람의 해부병리 전문의가 시행하

여 주관성을 배제하였으며, 종양세포의 밀도가 비교적 높은 부위를 임의로 3~5곳을 선정하여 광학 현미경 200배 시야에서 세포질내 적갈색의 과립이 분명하게 관찰되는 세포의 수를 세어 백분율을 구했고, 전혀 염색이 되지 않은 경우를 음성으로, 염색이 되는 것은 양성으로 판정하여 25%의 미만의 발현은 grade I, 25~50%의 발현은 grade II, 50~75%의 발현은 grade III, 75%이상은 grade IV로 판정하여 발현의 비교를 용이하게 하였다. 또한 원발병소와 전이림프절의 발현을 비교하기 위해서 원발병소보다 전이 림프절에서 강한 경우와 전이 림프절의 발현이 원발병소보다 약하거나 같은 경우를 나누어 비교하였다.

4. 통계처리

통계처리는 윈도우형 SPSS 통계 프로그램을 사용하였으며 이들의 발현 양상과 임상병리학적 인자들과의 관계는 Chi-square와 Fisher's exact 검정으로, 무병생존기간은 Kaplan-Meier 법을, MMP-9와 bFGF 발현 정도에 따른 각

집단간의 차이는 log-rank법을 이용하여 비교 분석하였으며, 유의수준은 $p < 0.05$ 를 의의 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 면역조직화학적 발현양상

MMP-9은 종양세포의 세포질내에서 적갈색 과립으로 염색되었고(Fig. 1) 음성대조군인 정상 점막조직과 정상 림프절 5예 모두에서는 염색이 되지 않았다. bFGF는 MMP-9과 마찬가지로 종양세포의 세포질내에서 적갈색 과립으로 염색되었고(Fig. 2), 음성대조군인 정상 점막조직과 정상 림프절 5예에서 염색이 되지 않거나 경한 발현을 보였다.

발현된 전이림프절에서도 MMP-9과 bFGF가 세포질 내에 적갈색 과립으로 발현이 되었다(Fig. 3, 4). 전체 20예 중 MMP-9은 원발병소에서는 16예(80%)에서, 전이 림프절에서는 17예(85%)에서 bFGF는 원발병소에서는 14예(70%), 전이 림프절에서는 15예(75%)에서 면역조직화학 염색에 대한 강한 발현을 보였다(Table 1).

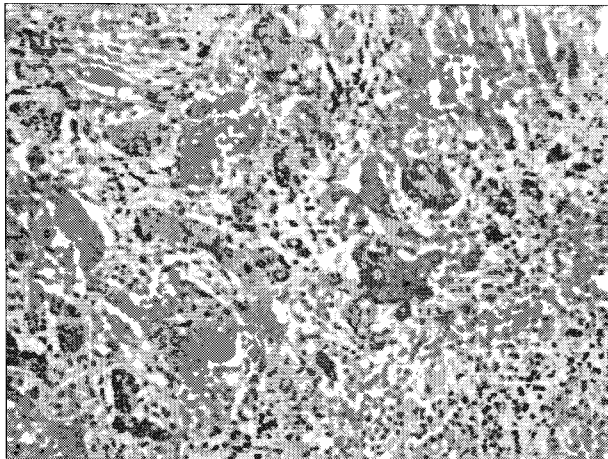


Fig. 1. Immunohistochemical stain of the tonsil cancer with the MMP-9. High immunoreactivity is demonstrated in the cytoplasm of the cell ($\times 200$).

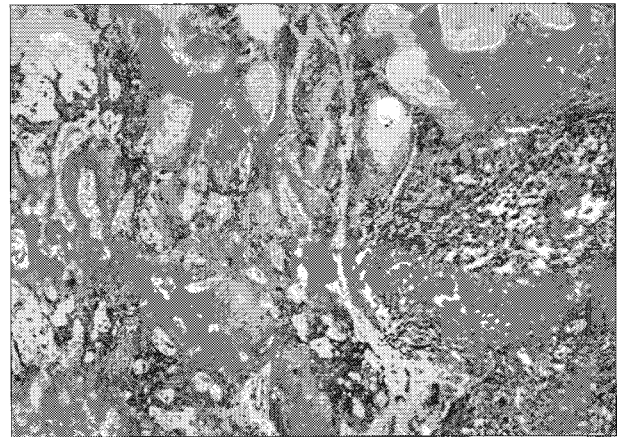


Fig. 3. Immunohistochemical stain of the metastatic lymph node with the MMP-9. High immunoreactivity is demonstrated ($\times 100$).

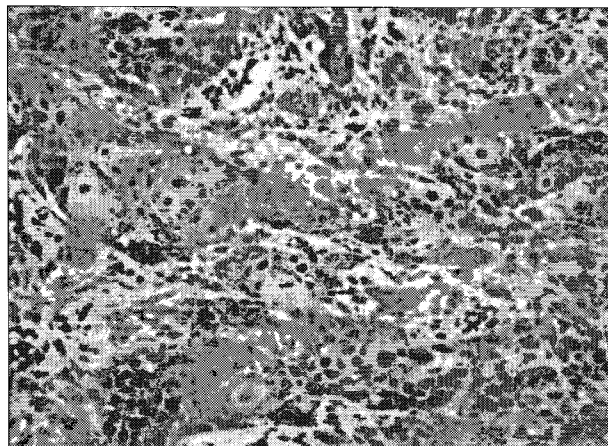


Fig. 2. Immunohistochemical stain of the tonsil cancer with the bFGF. High immunoreactivity is demonstrated in the cytoplasm of the cell ($\times 200$).

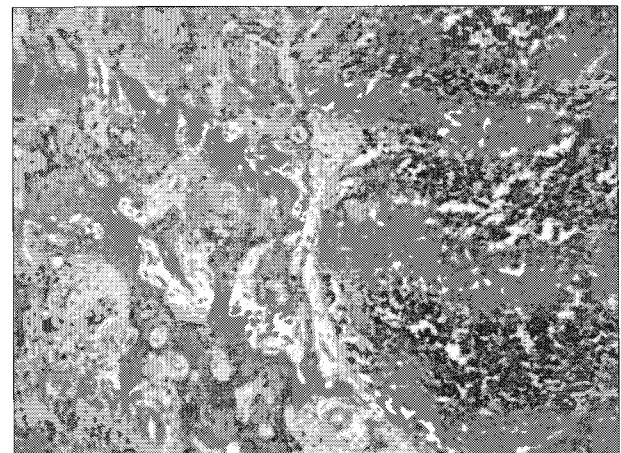


Fig. 4. Immunohistochemical stain of metastatic lymph node with the bFGF. High immunoreactivity is demonstrated ($\times 100$).

2. 성별 및 연령에 대한 발현양상

14예의 남자 중 MMP-9의 발현이 원발병소보다 전이 림프절에서 강한 경우(Group I)는 6예였으며, 전이 림프절에서의 발현이 원발병소보다 약하거나 같은 경우(Group II)는 8예였고, 6예의 여성 중 MMP-9의 발현이 원발병소보다 전이 림프절에서 강한 경우(Group I)는 3예, 약하거나 같은 경우(Group II)는 3예였다.

bFGF의 경우 발현이 원발병소보다 전이 림프절에서 강한 경우(Group III)는 남자가 6예, 여자가 2예였으며, 발현이 원발병소보다 약하거나 같은 경우(group IV)는 남자가 8예, 여자가 4예였다.

연령별 분포별로 살펴보면 55세 이상인 군에서 Group I은 6예, group II는 9예, group III는 6예, group IV는 9예였으며, 55세 미만인 군에서는 Group I은 3예, group II는 2예, group III는 2예, group IV는 3예였다. 성별 및 연령별로 MMP-9과 bFGF의 원발병소와 전이 림프절의 발현 정도 사이에는 통계적 유의성이 없었다(Table 2).

3. 원발병소의 T 병기에 대한 발현양상

원발병소의 병기에 따라 국소침습도를 저국소침습군(T1,

Table 1. Expression of MMP-9 and bFGF

	Primary tumor	Metastatic node
Expression of MMP-9	16/20(80%)	17/20(85%)
Expression of b-FGF	14/20(70%)	15/20(75%)

Table 2. Correlation between expression of MMP-9, bFGF and clinical factors

	MMP-9 expression		p-value	bFGF expression		p-value
	Group I	Group II		Group III	Group IV	
Sex						
Male	6	8	p=0.57	6	8	p=0.54
Female	3	3		2	4	
Age						
≥55	6	9	p=0.39	6	9	p=0.69
<55	3	2		2	3	
T stage						
Low stage (T1,T2)	3	8	p=0.09	2	9	p=0.10
High stage (T3,T4)	6	3		5	4	
N stage						
Low stage (N1,N2a)	1	3	p=0.66	1	3	p=0.27
Intermediate stage (N2b)	5	5		3	7	
High stage (N2c,N3)	3	3		4	2	
Histologic grade						
Well differentiated	2	3	p=0.04	1	4	p=0.56
Moderately differentiated	3	8		5	6	
Poor differentiated	4	0		2	2	
Pathologic stage						
Stage III	1	2	p=0.57	1	2	p=0.65
Stage IV	8	9		7	10	

Group I : expression of MMP-9, primary tumor<metastatic lymph node, Group II : Expression of MMP-9, primary tumor≥metastatic lymph node, Group III : Expression of bFGF, primary tumor<metastatic lymph node, Group IV : Expression of bFGF, primary tumor≥metastatic lymph node

T2)과 고국소침습군(T3,T4)으로 나누어 보았을 때, 고국소침습군일 경우 MMP-9과 bFGF 모두 전이림프절에서 원발병소보다 더 높은 발현 경향이 있었으나 통계적 의의는 없었다(Table 2).

4. 경부 림프절 전이에 대한 발현양상

N-stage를 저전이 림프절군(N1,N2a), 중등도전이가 림프절군(N2b), 고전이 림프절군(N2c,N3)으로 나누어 보았을 때, 각각의 발현 양상에 따른 통계학적 의미는 없었다(Table 2).

5. 조직학적 분화도에 대한 발현양상

MMP-9의 경우 발현율이 고분화도군 일수록 전이 림프절에서 통계학적으로 의미있게 증가하였고, bFGF의 발현율의 경우에는 분화도와는 의미있는 유의성은 없었다(Table 2).

6. 병리학적 병기(stage)에 대한 발현양상

병리학적 병기가 T3에서보다 T4에서 전이 림프절에서의 MMP-9과 bFGF의 발현율이 증가하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다(Table 2).

7. 무병생존률과 발현양상과의 상관관계

Group I은 평균 무병기간이 7.6개월이었고, Group II는 평균 무병기간이 18.3개월이었다. 반면 Group III는 평균 무병기간이 8.0개월이었고, Group IV는 18.3개월이었다. Log rank 법을 이용한 각각 두 군 사이의 비교에서 MMP-9의

발현이 전이 림프절에서 높게 나타난 경우 무병생존율이 통계적으로 유의하게 감소하였다. bFGF의 경우에는 통계적 유의성이 없었다.

고 찰

악성 종양의 국소 침윤과 전이에 있어서 가장 중요한 것은 기저막(basement membrane)과 종양세포의 상호 작용이다³⁾. 기저막을 통한 종양세포의 침윤은 세단계 과정을 통해 일어나는데 첫 번째는 종양세포가 기저막에 부착하는 단계이며, 두 번째 단계는 종양세포에 의해 분비된 단백 분해 효소에 의한 기저막의 파손이고, 세 번째 단계는 기저막의 결손 부위를 통해 종양세포가 이동하여 주위의 결합조직으로 전파되는 과정이다¹⁾²⁾. 이러한 일련의 과정이 종양의 성장과 전이과정을 통해 순환 반복되어지는 것으로 알려져 있다⁴⁾. 이 과정에 관여하는 체내의 단백분해효소는 serine-, aspartic-, cysteine-, threonine-, matrix metalloproteinase 등 5가지가 존재하며, 특히 serine-, cysteine-, matrix metalloproteinases 등은 종양세포에서 분비되는 단백 분해효소로 보고되고 있다¹⁾⁴⁾.

그 중 MMP는 모든 세포외 기질성분(extracellular matrix)을 효과적으로 분해할 수 있는 zinc-dependent endopeptidases의 집합체로서 현재까지 20개의 MMP gene family가 밝혀져 있다. 이 중 Gelatinase계에 속하는 MMP-2, MMP-9은 교원질 원섬유와 기저막의 제 4형 교원질을 분해시키는 기능을 하여 종양의 침습기전에 가장 중요한 단백 분해효소로 알려져 있다⁵⁾. 현재까지 MMP-9의 발현이 증가함에 따라 종양의 침윤 및 전이가 증가하며 이 효소의 활성을 억제시킴으로써 종양의 침윤 및 전이를 감소시킬 수 있는 것으로 보고되었다⁶⁾. Kurahara 등⁴⁾은 면역조직화학적 염색을 시행하여 MMP-1, 2, 9의 발현이 높게 나온 경우 세포외 기질의 염색이 감소함을 보고하였으며 전이된 환자의 경우 MMP-1, 2, 3, 9 등의 발현이 높음을 보고하였다. Kawamata 등⁷⁾은 rat의 방광종양세포를 이용한 실험에서 MMP들의 발현이 림프절 전이와 연관이 있고, 원격전이장소에서 종양세포의 혈관과 유출이 증가한다고 보고하였다. 본 연구에서도 정상 점막과 정상 림프절의 조직 각각 5예 모두에서 MMP-9의 발현을 관찰할 수 없었으나, 두경부암종의 원발병소에서는 80%에서, 전이 림프절에서는 85%에서 발현되어 여러 논문들과 유사한 결과를 얻을 수 있었다.

한편, Riedel 등⁸⁾은 비교적 진행된 암종일수록 MMP-9이 점점 감소하는 양상을 보고하면서 MMP-9의 분비가 암종에서 뿐 아니라 종양을 싸고 있는 림프세포 및 대식세포에서도 분비되어 MMP-9의 발현 정도만으로는 암종의 진행 여부를 판단하기는 어렵다고 하였다. 또한 진행된 암종에서

의 MMP-9의 감소는 경부 림프절 전이가 있는 두경부암종에서 p53의 발현이 하향 조절 되는 기전과 비슷할 것으로 추론하였다⁹⁾¹⁰⁾. 그 기전으로는 원발암종에서 발생한 p53 변이단백의 전이능 획득, 원발 암종으로부터 새로운 변종발생, 그리고 전이병소에서 성장과 진행에 필요한 성장인자의 생성 등이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있다⁹⁾¹⁰⁾. 본 연구에서는 전이된 암에서 발현이 증가하는 것으로 알려진 MMP-9을 원발병소와 전이 림프절에서의 발현을 비교하여 그 상관 관계를 알아보려고 하였다. 연구 결과 통계적 유의성은 없지만 진행된 암종의 경우 원발병소보다 전이된 림프절에서 MMP-9의 발현이 증가되는 경향을 보였다. 이는 원발병소에서의 MMP-9의 발현이 앞서 언급한 기전으로 하향조절이 되는 것으로 생각되나 이를 뒷받침하기 위해서는 더 많은 예들 대상으로 하는 연구가 추가로 필요할 것으로 여겨진다.

bFGF는 혈관 형성 촉진 인자로 알려져 있으며 18-24kD 크기의 수용성 단백질이며 증배염성 조직과 신경 외배엽에서 기인된 세포의 분화를 촉진시키는 기능을 한다. 그 작용으로 collagenase와 plasminogen activator의 생산을 증가시키고 in vivo에서는 혈관 형성의 강력한 유도 물질이며, in vitro에서는 단백분해효소를 증가시키고 혈관내피세포를 촉분비의 방법으로 자극하여 신생혈관 형성을 통한 암의 진행을 자극하는 효과가 있다¹¹⁾. 따라서 암종의 분화도가 높아지고, 전이가 광범위하게 진행될수록 지속적인 분비가 이루어져 여러 효소들의 분비를 계속적으로 촉진시키며 신생 혈관 형성을 유발시켜 양성 되먹임 작용을 통하여 암종의 성장을 촉진시키게 된다. 진행된 두경부 암에 있어서 bFGF가 증가되어 있을때 생존 기간이 더 짧으며 bFGF에 대한 항체가 존재할 경우 종양의 생성의 억제되는 것이 보고되었으며, bFGF의 mRNA가 진행된 후두의 편평세포암종에서 의미있게 증가된 사실과 림프절 전이와 관련되어 증가되어 있음도 보고되었다¹²⁾. 또한 Burian 등¹³⁾은 후두편평세포암을 대상으로 하여 암세포, 암주위의 기질 및 혈관내피세포를 연구한 결과 bFGF가 임상병기, 조직학적 분화도, 생존률, 그리고 미세혈관밀도와는 무관하다고 보고하였다. 본 연구에서는 암종세포에서 정상세포보다 bFGF의 발현이 의미있게 증가되어 있었으나 조직학적 분화도, 병기에 따라 원발 병소와 전이된 림프절 사이에서의 의미있는 차이는 발견하지 못하였다. 이는 bFGF의 발현은 MMP-9과는 달리 암종의 진행됨에 따라 나타날 수 있는 비활성 인자 및 하향 조절 기전이 그리 의미있게 작용하지 않고 있음을 알 수 있었다. 따라서 bFGF의 발현은 암종의 진행이나 전이를 예측할 수 있는 하나의 지표로서 의미가 있을 것으로 생각되어지나 분화도 및 암종의 진행 정도에 따른 절대적인 수치화가 이루어지지 않아 그 상관관계는 좀 더 연구가 있어야 할 것으로

생각되어진다.

본 연구에서는 환자의 추적기간이 짧아 평균생존기간에 대한 의미있는 통계는 구할 수 없었으나 평균 무병생존기간에서 의미있는 통계적 유의성은 있었으며 전이 림프절에서 원발병소보다 발현이 증가된 군에서 MMP-9는 7.6개월, bFGF는 8.0개월로, 원발병소보다 발현이 감소하거나 같은 군의 각각 18.3개월, 18.3개월에 비해 짧은 곳이 관찰되었으며 이것 또한 앞으로 장기 추적관찰을 한다면 평균 생존율 및 무병생존율에 미치는 영향을 연구할 수 있고 나아가 예후 인자로서의 가능성을 시사한다고 생각되어진다.

결 론

림프절 전이가 있는 구강 및 구인두암중 20예를 대상으로 원발 병소 및 전이된 림프절에서 각각 MMP-9, bFGF에 대하여 면역조직화학적 염색을 시행한 결과 MMP-9, bFGF 모두 정상 조직보다 발현이 높게 나타났다. MMP-9은 조직학적 분화도가 증가될 수록 전이 림프절에서 원발 병소보다 통계적으로 유의하게 발현율이 증가하였으나($p=0.040$) 다른 임상 인자(성별, 연령, 병리적 병기, T stage)와는 그 상관관계가 명확하지 않았다. bFGF는 원발 병소와 전이 림프절 모두에서 그 발현이 의미 있게 증가되어 있었으나 조직학적 분화도 및 병리학적 병기, T stage에 따른 발현 차이에 대해서는 통계적으로 의미 있는 결과는 나오지 않았다. 이는 MMP-9, bFGF 모두 기저막의 파괴 및 신생혈관 생성을 통한 암종의 전이 및 진행에 관련된 물질로 알려져 있으나 원발 병소와 전이 림프절 사이의 발현율이 차이가 나는 것으로 보아 MMP-9, bFGF의 서로 다른 기전이 존재할 것으로 생각되어진다. 아직까지 정확한 기전은 알려져 있지 않으며 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 정상 조직에 비해 암종에서 그 발현이 높은 사실로 보아 예후 및 재발의 예측 인자로서 활용 가능성도 있을 것으로 생각되어지며 정량적인 분석을 통한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : MMP-9 · bFGF · 림프절전이 · 편평상피세포암.

References

1) Mibnatti P, Rifkin DB : *Biology and Biochemistry of proteinase in tumor invasion. Physiol Rev.* 1993 ; 73 : 161-187

- 2) Liotta LA : *Tumor invasion and metastasis : role of the extracellular matrix cancer research.* 1986 ; 46 : 1-7
- 3) Fidler IJ, Radinsky R : *Genetic control of cancer metastasis. J Natl Cancer Inst.* 1990 ; 82 : 166-168
- 4) Kurahara S, Shinohara M, Ikebe T, et al : *Expression of MMPs, MT-MMP and TIMPs in squamous cell carcinoma of the oral cavity : correlation with tumor invasion and metastasis. Head and Neck.* 1999 ; 21 : 627-638
- 5) Kahari VM, Saarialho-Kere U : *Matrix metalloproteinase in skin. Exp Dermatol.* 1997 ; 6 : 199-213
- 6) Welkoborski HJ, Mann WJ, Gluckman JL, Freue JE : *Comparison of quantitative DNA measurements and cytomorphology in squamous cell carcinomas of upper aerodigestive tract with and without lymph node metastases, Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993 ; 102 : 52-57
- 7) Kawamata H, Nakashiro K, Uchida D, Harada K, Yoshida H, Sato M : *Possible contribution of active MMP2 to lymph-node metastasis and secreted cathepsin L to invasion of newly established human oral squamous cancer cell line. Int J Cancer.* 1997 ; 70 : 120-127
- 8) Riedel F, Gotte K, Schwalb J, Hormann K : *Serum levels of matrix metalloproteinase-2 and -9 in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Anticancer Res.* 2000 Sep-Oct ; 20 (5A) : 3045-3049
- 9) O-Chaorenrat P, Rhys-Evans PH, Eccles SA : *Expression of matrix metalloproteinase and their inhibitors correlates with invasion and metastasis in squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001 ; 127 : 813-820
- 10) Alvarez OA, Carmichael DF, De Clerck YA : *Inhibition of collagenolytic activity and metastasis of tumor cells by a recombinant human tissue inhibitor of metalloproteinase. J Natl Cancer Inst.* 1990 ; 82 : 589-595
- 11) Dellacono FR, Spiro J, Eism R, Kreutzer D : *Expression of basic fibroblast growth factor and its receptor by Head and Neck Squamous cell carcinoma tumor and vascular endothelial cells. Am J Surg.* 1997 ; 174 : 540-544
- 12) Hori A, Sasada R, Matsutani E, et al : *Suppression of solid tumor growth by immuno-neutralizing monoclonal antibody against human basic growth factor. Cancer Res.* 1991 ; 51 : 6180-6184
- 13) Burian M, Quint C, Neuchrist C : *Angiogenic factor in Laryngeal carcinoma : Do they have prognostic relevance? Acta Otolaryngol.* 1999 ; 119 : 289-292