

## 결직장암종에서의 면역조직학적 CEA 염색양상 및 PCNA 발현율에 대한 연구

인제대학교 부산백병원 일반외과학교실

홍 관 희 · 전 병 민 · 김 종 익

= Abstract =

### A Study on the Relationship between CEA Immunohistochemical Findings and Expression Rate of PCNA and Clinicopathologic Factors of Colorectal Cancers

Kwan-Hee Hong, M.D., Byeong-Min Jeon, M.D. and Jong-Ik Kim, M.D.

*Department of General Surgery, Pusan Paik Hospital, Inje University*

Immunohistochemical study was performed for CEA staining patterns and PCNA indices. And the relationship between immunohistochemical findings and well-known clinical prognostic factors on the purpose of the clinical usefulness was evaluated. In forty seven cases of surgically removed colorectal carcinomas, the results were as follows; CEA staining patterns were apical (17 cases) and cytoplasmic (30 cases) type. Carcinomas with cytoplasmic pattern for CEA revealed more advanced Dukes' stage and more undifferentiated type and higher incidence of lymph node metastasis and were correlated with increased serum CEA levels. But PCNA indices showed no correlation with the Dukes' stage, histologic grade and CEA staining patterns. The cytoplasmic pattern of CEA immunohistochemistry may be a useful marker suggesting more aggressive biologic behavior of the colorectal carcinomas.

**Key Words:** CEA (Carcinoembryonic antigen), PCNA (Proliferating cell nuclear antigen), Colorectal carcinoma

### 서 론

1965년 Gold와 Freedman이 태아의 소장과 성인의 대장암 조직에서 carcinoembryonic antigen(이하

CEA라 함)을 처음 보고한 이래 이에 대한 다양한 연구가 이루어져 왔다. 현재는 혈장CEA치 상승이 비소화기 계통의 암, 염증성 장질환,<sup>1,2</sup> 췌장염,<sup>3</sup> 간 질환,<sup>4</sup> 유방암<sup>5</sup> 등에서도 나타나므로 진단적 가치 보다는 수술 전 혈장 CEA치가 수술 후 예후 및 임상병기 등과 어느 정도 연관성이 있다<sup>6</sup>는 점에 임상적 의의를 가진다. 또한 수술 후 환자의 추적 관찰시 일정 간격으로 연속적으로 혈장 CEA치를

책임저자 : 김종익, 부산시 부산진구 개금동 산 51-3  
인제대학교 부산백병원 일반외과학교실  
(우편번호: 614-735) (Tel: 051-890-6046, 6352  
Fax: 051-896-7427)

측정함으로써 재발의 조기발견에 의미가 있다고 알려져있다.

CEA는 대장의 상피세포에서 만들어지며 이 세포들이 암세포로 전환됨에 따라 증가하고, Goldenberg등<sup>7</sup>은 CEA의 면역조직화학적 염색이 양성이면 혈장 CEA치의 연속 측정으로 질병의 활동성을 예측할 수 있으며 국소 림프절의 screening에도 도움이 될 것이라고 주장하였다. 그러나 조직내 CEA의 염색양상에 대한 연구 및 조직내 CEA의 염색양상과 여러 가지 예후인자들 간의 상관관계에 대한 연구는 아직 활발치 못하다.

이에 저자는 수술로 얻어진 47예의 결직장 암 조직의 침습경계부에서 면역조직화학적 CEA 염색양상과 여러 임상병리학적인 인자들과의 상관관계에 대해 조사해보았다. 또한 세포증식능이 그 종양의 악성도 및 환자의 예후를 추정할 수 있는 중요한 지표로 알려져 있으며 결직장암의 세포증식능에 관한 연구는 암 위험도의 측정<sup>8-10</sup>이나 케양성 대장염의 질병활성도 측정<sup>11</sup>과 같은 목적에서 시도되고 있지만 파라핀 절편을 이용한 proliferating cell nuclear antigen(이하 PCNA라 함)에 대한 면역조직화학적 방법을 이용한 연구는 드물고, 세포증식능과 예후와의 관계는 아직 불분명하므로 CEA 면역조직화학적 염색양상 및 조직학적 유형과 분화도, Dukes병기와의 상관관계를 규명해 보고자 본 연구를 시도하였다.

### 연구 재료 및 방법

1993년 1월부터 1994년 12월까지 2년 동안 인제대학교 부속 부산백병원에서 외과적으로 절제된 결직장암 47예를 연구대상으로 하였다. 임상기록지 및 병리보고서를 검토하여 환자의 연령, 성별, 종양의 위치, 종양의 크기, Astler와 Collier에 의해 수정된 Dukes병기, 혈장 CEA를 조사하였다. 혈장 CEA치는 방사선 면역측정법을 이용하였으며 정상범위는 5 ng/ml 이하로 하였다.

#### 1) 병리학적 검사

Hematoxylin-Eosin염색검체를 이용하여 대장암

취급지침서<sup>12</sup> 및 WHO분류에 의해 고분화, 중등도 분화, 저분화 선암종과 점액암종으로 분류하였으며 림프절 전이유무, 림프관 혹은 혈관 침범 유무를 조사하였다.

#### 2) 이중 면역조직화학적 염색

47예의 파라핀 블록으로부터 4 μm두께의 절편을 얻어 실리콘으로 처리된 유리슬라이드에 부착시키고 60°C에서 2시간 방치한 후 xylene과 90%, 85%, 80%, 70%, 60% 계열알코올로 탈파라핀 및 함수를 하였다. 내인성 peroxidase의 차단을 위해 메탄올과 30% 과산화수소수가 9 : 1의 비율로 섞인 용액에 10분간 처리하고 Tris buffered saline (10 mM, pH 7.2, TBS) 으로 수세하였다. 그 후 포르말린 고정으로 조직내 감추어진 항원을 드러내기 위해 1% zinc sulfate (Sigma)를 포함한 citrate 완충액(pH 6.0)에 담구어 microwave 오븐을 이용하여 5분간 3번 가열하였다. 조직의 항체에 대한 비특이적 반응을 억제하기 위하여 0.5% normal goat serum (Vector)을 함유한 TBS 용액에 30분간 실온에서 반응시켰다. 그 후 일차항체인 PCNA(PC10, Dako)를 1 : 350으로 희석하여 37°C에서 2시간 동안 반응시켰다. TBS로 10분간 3차례 수세한 후 1 : 50으로 TBS에 희석한 이차항체인 goat biotinylated goat anti-mouse IgG (Sigma)를 실온에서 30분간 반응시킨 후 TBS로 3차례 수세하였다. 1 : 500으로 TBS에 희석한 peroxidase-conjugated streptavidin (Dako)을 실온에서 30분간 반응시킨 후 TBS로 수세하였다. 0.05% DAB (3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride, Sigma)/ 0.01% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/0.01% NiCl<sub>2</sub> (Nickel chloride, sigma)가 함유된 TBS로 10분간 실온에서 발색시켰다. PCNA에 대한 발색 과정이 끝난 후 TBS로 20분간 4회 세척하였다. 0.5% normal goat serum (Vector)을 함유한 TBS로 30분간 실온에서 반응시킨 후 1 : 400으로 희석한 CEA (Dako) 일차항체를 37°C에서 2시간 동안 반응시켰다. CEA에 사용한 발색제는 0.05% DAB/0.01% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>가 함유된 TBS를 사용하였다. PCNA 및 CEA의 양성대조는 암종조직내에 포함된 정상 대장

조직의 림프세포 및 crypt cell을 내부 정상대조군으로 이용하였다. 음성대조는 일치항체 대신 TBS를 사용하여 위와 동일한 과정에 의해 염색하였다.

(1) 면역조직화학적 염색의 결과 판정: PCNA에 대한 염색의 결과 판정은 두 명의 병리의사가 광

학현미경으로 관찰하여 종양세포의 반응의 강도에 관계없이 최소한 암종의 3군대에서 종양세포 1,000개당 양성세포수의 백분율을 측정하여 PCNA 발현율 즉 표식지수(labeling index)를 산정하였다.

CEA에 대한 염색결과의 판정은 저배율에서 염



Fig. 1. Apical immunostaining pattern of CEA in well differentiated tubular adenocarcinoma ( $\times 100$ ).

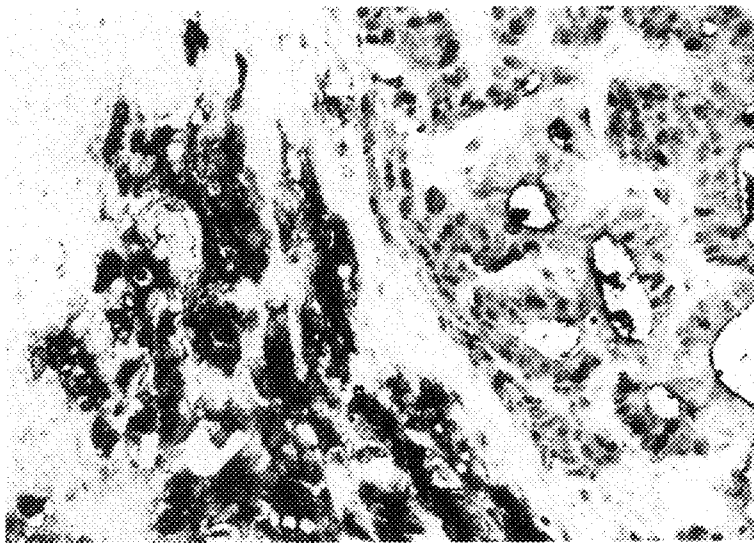


Fig. 2. Strong cytoplasmic immunostaining pattern of CEA in well differentiated tubular adenocarcinoma ( $\times 100$ ).

색상이 국소적인지 미만성인지를 관찰하고, 암종의 가장 깊이 침윤된 암종세포의 어느 부위에서 양성으로 나타나는지를 관찰하였다. 선관의 침부에 염색되는 경우(Apical type, Fig. 1), 미만성으로 세포질에 염색되는 경우(Cytoplasmic type, Fig. 2)로 분류하여 판독하였다.

### 3) 통계학적 분석

SPSS-PC program을 이용한 분산분석 및 X<sup>2</sup> test를 사용하였다.

## 결 과

결직장암 47예 중 남자는 각각 25명, 22명으로 남녀비는 1.14 : 1이었다. 연령분포는 36세에서 77세로 50대가 가장 많았으며 평균연령은 57세이었다. 발생부위는 우측 대장이 24예, 좌측 대장이 9예, S 결장이 9예, 직장이 3예, 횡행결장이 2예로

우측 대장이 제일 많았다. 종양의 크기는 평균 4.5×5.5 cm이었다.

조직학적 유형은 선암종이 43예(91.5%), 점액암종이 4예(8.5%)였으며 선암종은 고분화 선암종이 12예(25.5%), 중등도 분화 선암종이 27예(57.4%), 저분화 선암종이 4예(8.5%)였다.

수술 당시 Dukes 병기는 B<sub>1</sub>이 5예, B<sub>2</sub>가 18예, C<sub>1</sub>이 1예, C<sub>2</sub>가 20예 그리고 D가 3예로 C<sub>2</sub>가 가장 많았으며 총 47예 중 림프절 전이가 24예, 간 전이가 3예에서 인지되었다.

### 1) CEA 면역조직화학적 양상

(1) 염색 유형별: 침습종양 경계부에서 CEA의 염색 양상을 2가지형으로 분류하였다.

① 침형(Apical type); CEA염색이 오직 내면을 따라서만 증명된 경우(Fig. 1)

② 세포질형(Cytoplasmic type); CEA 염색이 침부분만 아니라 기저부에 걸쳐 넓게 분포한 경우(Fig. 2)

47예 모두에서 CEA염색 양성으로 나왔으며 침형이 17예(36.2%), 세포질형이 30예(63.8%)였다.

(2) Dukes 병기와의 연관성: 침형에서는 B<sub>1</sub>이 3예, B<sub>2</sub>가 11예, C<sub>1</sub>이 1예, C<sub>2</sub>가 2예로 나타났으며, 세포질형에서는 B<sub>1</sub>이 2예, B<sub>2</sub>가 7예, C<sub>2</sub>가 18예, D가 3예로 나타났다. 이를 B군과 C/D군으로 분석해보면 침형에서는 B군이 높게(14 : 3), 세포질형에서는 C/D군이 높게(21 : 9) 나타났다(Table 1).

(3) 림프절 및 간 전이와의 연관성: 침형 중 3예(17.6%), 세포질형 중 21예(70%)에서 림프절 전이를 보였으며 이는 통계학적으로 유의한 차이를

Table 1. CEA staining pattern and modified Dukes' classification

CEA pattern	Stage	No. of cases
Apical (17)	B1	3
	B2	11
	C1	1
	C2	2
Chemical (30)	B1	2
	B2	7
	C2	18
	D	3

Table 2. CEA staining pattern in relation to metastasis and serum CEA

CEA pattern (No. of cases)	Lymph node metastasis*	Liver metastasis	Serum CEA (ng/ml)*		
			< 5	5~10	> 10
Apical (17)	3/17	0/17	11/17	4/17	2/17
Cytoplasmic (30)	21/30	3/30	7/30	9/30	14/30

\*p < 0.001

**Table 3.** CEA staining and histologic grade in relation to metastasis to metastatic potential

Histologic grade (No. of cases)	CEA pattern (No. of cases)	Lymph node metastasis	Liver metastasis
Well differ	apical (7)	2/7*	0/7
	cytoplasmic (5)	3/5*	1/5
Moderately differentiated (27)	apical (8)	0/8 <sup>†</sup>	0/8
	cytoplasmic (19)	14/19 <sup>†</sup>	2/19
Poorly differentiated (4)	cytoplasmic (4)	4/4	

\*p<0.005, <sup>†</sup>p<0.001

보였다(p<0.001). 한편 간 전이는 세포질형에서는 3예(10%), 침형에서는 나타나지 않았으며 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 2).

(4) **혈장 CEA치와의 연관성:** 세포질형에서는 23예(76.7%), 침형에서는 6예(35.5%)에서 증가된 혈장 CEA치(serum CEA >5 ng/ml)가 관찰되었으며 염색유형별 사이에는 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.001). 혈장 CEA치가 정상범위내인 경우에도 조직내 CEA염색 양상간에는 통계학적 유의성이 있었다. 림프절 전이는 세포질형에서 21예, 침형에서 3예로 이 역시 통계학적 유의성이 있었다(p<0.001, Table 2).

(5) **조직학적 분화도별 조직내 CEA 염색양상 및 혈장 CEA치와의 연관성:** 미분화암일수록 세포질형이 많이 나타나며 이 둘 사이에는 통계학적 유의성이 있었다(p<0.05). 또한 같은 조직학적 분화도를 보인 경우 세포질형에서 침형보다 림프절 및 간 전이를 더 잘하는 것으로 나타나 있으며 통계학적 유의성은 림프절 전이에서만 보인다. 즉 고분화 암에서는 세포질형에서 3예(60%), 침형에서 2예(28.6%)에서 림프절 전이를 보였으며(p<0.05), 중등도 분화암에서는 세포질형에서 14예(73.7%)가 림프절 전이를 보였고, 침형에서는 1예도 전이를 보이지 않았다(p<0.001, Table 3).

조직학적 분화도와 혈장 CEA치와의 관계를 살펴보면 미분화암 4예는 모두 혈장 CEA치가 5 ng/ml 이상이었으며 중등도분화암과 고분화암 사이에는 혈장 CEA치가 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p<0.005, Table 4).

**Table 4.** The relationship of histologic grade and serum CEA

Histologic grade (No. of cases)	Serum CEA (ng/ml)		
	<5	5~10	>10
Well differentiated (12)*	6/12	3/12	3/12
Moderately differentiated (27)*	12/27	6/27	3/27
Poorly differentiated (4)		1/4	3/4

\*p<0.005

**Table 5.** PCNA index according to histologic type and defferentiation

Type	No. of cases	PCNA index (%)
Adenocarcinoma	43	39.83 ± 23.22
Well differentiated	12	40.78 ± 20.20
Moderately differentiated	27	40.87 ± 14.71
subtotal	39	40.82 ± 16.32
Poorly differentiated	4	37.83 ± 34.74
Mucinous carcinoma	4	44.15 ± 8.62

## 2) PCNA 발현율

(1) **조직학적 유형 및 분화도에 따른 PCNA 발현율:** 선암종이 39.83 ± 23.22, 점액암종이 44.15 ± 8.62로 점액암종에서 높게 나타났으며 선암종을 분화도에 따라 보면 고분화 선암종이 40.78 ± 20.20, 중등도 분화 선암종이 40.87 ± 14.71, 저분화 선암종이 37.83 ± 34.74로 나타났다. 선암종을 저

분화 선암종과 저분화 선암종이 아닌 군으로 나누어 비교해 보면 저분화 아닌 군이 39예로 40.82 ± 16.32의 발현율을 보인 반면 저분화 선암종은 4예로 37.83 ± 34.74의 발현율을 보여 저분화 선암종이 아닌 군에서 높게 나타났으나 통계학적 의미는 없었다(Table 5).

(2) **Dukes 병기에 따른 PCNA 발현율:** 병기 B<sub>1</sub>에서 36.74 ± 22.54, B<sub>2</sub>에서 45.72, D에서 52.91 ± 17.06으로 나타났다. 이를 A/B군과 C/D군으로 대별하여 관찰시 각각 39.42 ± 17.93, 42.3 ± 17.32로 C/D군에서 높게 나타났으나 통계학적 의미는 없었다(Table 6).

(3) **CEA 염색양상과의 연관성:** PCNA 발현율은 첨형(17예)에서 40.85 ± 18.64, 세포질형(30예)에서 40.88 ± 17.10으로 나타나 발현율의 차이는 보이지 않았다. 같은 조직학적 분화도를 보인 경우 조직내 CEA 염색양상과 PCNA 발현율의 차이를 보이지 않았다(Table 7).

**Table 6.** PCNA index according to modified Dukes' classification

Stage	No. of cases	PCNA index (%)
B1	5	36.74 ± 22.54
B2	18	45.71 ± 14.52
subtotal	23	39.42 ± 17.92
C1	1	41.7 ± 41.7
C2	20	41.21 ± 17.62
D	3	5.91 ± 17.00
subtotal	24	42.31 ± 17.33

**Table 7.** CEA staining pattern and histologic grade in relation to PCNA index

Histologic grade (No. of cases)	CEA pattern (No. of cases)	PCNA index (%)
Well differentiated (12)	apical (7)	39.14 ± 21.56
	cytoplasmic (5)	43.06 ± 20.33
Moderately differentiated (27)	apical (8)	41.89 ± 19.07
	cytoplasmic (19)	40.45 ± 13.05
Poorly differentiated (4)	cytoplasmic (4)	37.83 ± 34.75

## 고 찰

CEA(carcinoembryonic antigen)는 200,000 dalton의 분자량을 가지는 glycosylated peptide로서 1965년 Gold와 Freedman에 의해 발견된 후 이의 임상적 적용에 대해 많은 연구가 행하여 졌다. 그 후 1969년 방사선 면역측정법<sup>13</sup>의 발달로 대장암뿐만 아니라 췌장암, 유방암, 또는 다른 양성질환에서도 증가하는 것으로 밝혀져, 현재는 결직장암 환자의 진단에 대한 가치보다는 예후, 치료효과, 치료 후 재발여부의 감시 등에 이용되고 있다.

CEA의 대사과정을 동물실험결과에 의해 살펴 보면 주입한 동위원소의 70%가 Kupffer cell과 간세포에 의해 대사, 분해되어지며 10%정도가 담즙으로 배설되어진다<sup>14,15</sup> 고 한다. 또한 1972년 Freed와 Taylor<sup>16</sup>는 실제 환자의 변에서 정상대조군보다 훨씬 높은 CEA농도를 측정하여 암조직에서 형성된 CEA가 직접 대장관내로 분비, 배설된다는 것을 증명하였다. 간질환이나 담도폐쇄시 혈장 CEA치는 증가하는데 심한 양성 간질환의 50%에서 혈장 CEA치의 증가를 보였다.<sup>17</sup> 그러므로 간담도 폐쇄나 간실질 장애가 없을시 혈장 CEA치의 증가는 재발 또는 전이성에 의한 것이며 타 질환과 무관하게 조직내 CEA의 생성에 의한다고 할 수 있다. Goldenberg등<sup>7</sup>에 의하면 원발성 암조직이 CEA에 양성을 보인 경우 혈장 CEA치의 농도가 암의 진행 정도를 나타낸다고 하며, 또한 국소 림프절의 미세전이를 발견하는데 있어서 진단적 가치가 있다고 하므로 CEA가 원발성 악성종양내 존재한다면 반복적인 혈장 CEA치의 추적조사 전 병소내 CEA측정이 더욱 중요하다고 여겨진다. Midiri등<sup>17</sup>은 결직장암환자 중 혈장 또는 조직 CEA검사시 87.5%에서 한가지 이상의 검사에 양성율을 보였다고 하며 이는 이 두가지 검사를 병용시 CEA의 진단율을 높일 수 있다는 것을 의미한다. 세포분화도에 관한 것은 분화도가 높은 종양일수록 다량의 CEA를 분비하여 수술 전 혈장 CEA치가 높으며, 분화도가 낮을수록 수술 전 혈

장 CEA치가 낮다는 보고<sup>6,18,19</sup>도 있고, Hamada등<sup>20</sup>은 중등도 분화암이 고분화암보다 혈장 CEA치가 높다고 보고하고 있다. 본 연구에서는 중등도 분화암과 고분화암사이에 혈장 CEA치가 10 ng/ml 미만일 경우는 발생빈도가 비슷하였고, 10 ng/ml 이상일 때에 중등도 분화암에서 높게 나타났다. 또한 미분화암인 경우(4예)는 모두 혈장 CEA치가 5 ng/ml 이상이였다. Hamada등<sup>20</sup>은 CEA표현 부위에 따른 면역조직화학적 등급을 나누어 Grade I을 정상형(apical type), Grade II를 세포질형(cytoplasmic type), Grade III를 기질형(stromal type)이라 하였으며 고분화 선암중 apical surface에만 집중적으로 CEA가 분포된 경우는 혈장 CEA치가 매우 낮고, Grade III인 기질형의 경우 고분화암은 관찰되지 않으며 술전 평균 혈장 CEA치는 70.0 ng/ml라고 보고하고 있다. 그래서 암세포의 기저부 및 측부의 세포막에 CEA의 비정상적인 분포로 인한 주위 간질내 CEA의 출현이 결직장암 환자의 혈장 CEA치 상승에 중요한 역할을 한다고 하였다. 본 연구에서는 조직내 CEA의 염색양상을 침형과 세포질형의 두 군으로 나누어 조사하였다. 병기와 관계는 B군과 C/D군으로 대별해 볼 때 B군에서는 침형이, C/D군에서는 세포질형이 많았으며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 또한 세포질형에서 침형보다 침습능이나 전이능 훨씬 높으며 혈장 CEA치 역시 높다는 사실을 알 수 있었다. 조직학적 분화도와 연관지어 생각할 때 염색양상이 세포질형인 경우 전이능이 높은 대장암일 가능성이 높은 것을 알 수 있으며 이는 Tanaka등<sup>21</sup>의 연구 결과와 일치하였다.

일반적으로 고분화암이 중등도 분화암이나 미분화암보다 공격능(aggressive behavior)이 떨어지는 것으로 여겨지고 있으나 일부의 고분화암에서는 상당히 높은 공격능을 보이기도 한다. 본 연구에서도 고분화암의 세포질에서 림프절 전이가 의의있게 높게 나왔으며 간전이도 1예에서 보이고 있다. 또한 중등도 분화암에서도 세포질형을 보인 경우 의의있는 전이능을 보이므로 CEA의 염색양상은 같은 조직학적 분화도를 보인 경우 예후와

관련이 있다고 볼 수있다. 여러 연구에서 분화도가 떨어질수록 세포질형이 많이 나타난다고 하며 본 연구에서도 미분화암 4예 모두 세포질형으로 나왔으나 고분화암에서도 상당수에서 세포질형이 발견된다는 것을 간과해서는 안된다.

악성 종양의 특징 중 하나인 성장속도 즉, 세포 증식능은 종양의 생물학적 악성도를 판정하는 지표로 이용되고 있으며, 이의 측정방법에는 유사분열수 측정,<sup>22,23</sup> thymidine을 이용한 자가방사선법,<sup>23</sup> bromodeoxyuridine을 이용한 면역조직화학적 방법,<sup>24</sup> 유식세포추정기를 이용한 방법,<sup>25</sup> 세포주기에 특이한 단일 항체를 이용한 면역조직화학적 방법<sup>26</sup> 등이 알려져 있으며 이 중 단일 항체를 이용한 방법이 최근 널리 이용되고 있다. 간세포, 신세뇨관 세포, 신사구체 세포와 같은 휴식세포에서는 발견되지 않으나 림프절이나 비장의 배종심(germinal center), 장의 상피세포와 같은 증식세포와 변형세포(transformed cell)에서 발견되는 이런 핵단백의 종류에는 PCNA, Ki-67, C5-F10, P53변성 관련 단백질, myc-oncogene단백산물 등이 있으나 이중 PCNA는 1978년 Miyachi등<sup>27</sup>이 전신성 홍반성 낭창 환자의 혈장에서 자가항체를 발견하고 Robbins등<sup>28</sup>이 파라핀 조직에서의 면역조직화학적 검색이 가능함을 제시한 이후 많은 연구가 진행되고 있다. 이런 파라핀 절편을을 통한 세포증식능 측정의 임상조건과 연관지어 후향적 조사를 가능하게 하였고, 미세병변에 대한 검토 및 부위별 증식능의 차이를 조사할 수 있는 장점이 있다.<sup>29</sup>

PCNA는 일명 cyclin이라 불리우는 36,000 dalton의 비히스톤계 핵단백으로, 주로 세포주기 중 G<sub>1</sub>후기부터 S기에 걸쳐 DNA polymerase delta의 보조인자로 DNA 합성과 세포증식에 직접 관여하는 것으로 알려져 있으며 세포주기와 아주 밀접한 관련을 가진다. 즉, G<sub>1</sub>후기에 증가하기 시작하여 S기에 최대치를 보이며 이후 G<sub>2</sub>기와 M기에 다시 감소하는 양상을 보인다.<sup>30,31</sup> 이런 PCNA의 반응도를 이용하여 Dukes 병기, 조직학적 분화도, 조직내 CEA 염색양상과의 관계를 보고자 조사했으나 본 연구에서는 어떤 유의한 연관성을 찾

을 수 없었다.

### 결 론

최근 2년간 부산 백병원에서 수술로 절제한 47예의 대장암조직 침습경계부에서 조직 CEA의 면역조직학적 염색양상 및 PCNA 발현율을 조사한 다음, 여러 임상병리학적 인자들과의 연관성을 비교검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) CEA 면역조직화학적 염색양상은 침형(17예)과 세포질형(30예)의 두 군으로 나타났다.

2) Dukes병기별 CEA 염색양상은 B군에서는 침형이, C/D군에서는 세포질형이 높게 나타나 병기가 높을수록 세포질형이 많았다.

3) 분화도가 낮을수록 CEA염색양상은 세포질형이 많았다.

4) 세포질형을 보인 경우 침형보다 림프절전이 많았으며 이는 같은 조직학적 분화도를 보인 경우에도 동일한 결과를 보였다.

5) 혈장 CEA치가 5 ng/ml 이상일 때 세포질형이 유의있게 많았다.

6) PCNA발현율과 CEA 염색양상, Dukes 병기, 조직학적 분화도 간에는 연관성이 없었다.

따라서 본 연구에서 비록 추적조사 기간이 짧아 재발률이나 생존율을 구하지는 못하였지만 조직내 CEA 염색양상이 세포질형인 경우 침형에 비해 Dukes 병기가 높으며, 분화도가 나쁘고, 혈장 CEA치가 5 ng/ml 이상이며, 림프절 전이능이 높은 것을 나타내어 조직내 CEA의 염색양상이 생물학적 공격능의 지표로 이용될 수 있다는 것을 보여준다. 그러나 PCNA는 CEA염색양상 및 여러 임상적 예후인자들과도 연관성을 보여주지 못하여 결직장암에서의 유용성이 인지되지 않았다.

### REFERENCES

1. Alm T, Waheren B. carcinoembryonic antigen in hereditary adenomatosis of the colon and rectum. Scand J Gastroenterol 1975; 10: 875-879.

2. Doos WG, Wolff WI, Shinya H. CEA levels in patients with colorectal polyps. Cancer 1975; 35: 1996-1999.
3. Moore TL, Kantrowitz PA, Zamcheck. Carcinoembryonic antigen assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive tract disorders. Am J Dig Dis 1971; 1: 1-7.
4. Khoo SK, Mackay IR. Carcinoembryonic antigen in serum in disease of the liver and pancreas. J Clin Pathol 1973; 26: 470-475.
5. Haagensen DE, Kister SJ, Vanderborde JP. Evaluation of carcinoembryonic antigen as a plasma monitor of human breast. Cancer 1978; 42: 1512-1517.
6. Midiri G, Amanti C, Consorì F. Usefulness of preoperative CEA levels in the assessment of colorectal cancer patients stage. J Surg Oncol 1983; 22: 257-261.
7. Goldenberg DM, Sharkey RM, Primus FJ. Immunocytochemical detection of carcinoembryonic antigen in conventional histopathology specimens. Cancer 1978; 42: 1546-1550.
8. Bauer KD, Lincoln ST, Vera-roman JM. Prognostic implications of proliferative activity and DNA aneuploidy in colonic adenocarcinomas. Lab Invest 1987; 57: 329-335.
9. Maasken AP, Deschber EE. Triated thymidine incorporation into epithelial cells of normal appearing colorectal mucosa of cancer patients. J Natl Cancer Inst 1977; 58: 1221-1224.
10. Romagnoli P, Filliponi F, Bandettini L. Increase of mitotic activity in the colonic mucosa of patients with colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1984; 27: 305-308.
11. Franklin WA, McDonald GB, Stein HO. Immunologic demonstration of abnormal colonic crypt cell kinetic in ulcerative colitis. Hum Pathol 1985; 16: 1129-1132.
12. 대한대장항문병학회, 대한외과학회. 한국인 대장암 취급 지침서. 의학문화사; 1988. p. 2-40.
13. Thomson D, Krupey J, Greedman SO. The antigen of the human digestive system. Pro Natl Acad Sci 1969; 64: 161-165.
14. Shuste J, Silverman M, Gold P. Metabolism of human carcinoembryonic antigen in Xenogenic animals. Cancer Res 1973; 33: 65-68.
15. Thomas P, Zamcheck N. Role of the liver in clearance and excretion of circulation carcinoembryonic antigen (CEA). Dig Dis Sci 1983; 28: 216-224.
16. Freed DLJ, Taylor G. Carcinoembryonic antigen in feces. Br Med J 1972; 1: 85-87.
17. Midiri G. CEA tissue staining in colorectal cancer



- patients. *Cancer* 1985; 55: 2624-2630.
18. Goslin R, O'Brien MJ, Steele G. Correlation of plasma CEA and CEA tissue staining in poorly differentiated colorectal cancer. *Am J Med* 1981; 71: 246-251.
  19. Thynne GS, O'Connell MJ. The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging, and prognosis of colorectal cancer. *Cancer* 1986; 58: 603-608.
  20. Hamada Y, Yamamura N, Hoki. Immunohistochemical study of carcinoembryonic antigen in patients with colorectal cancer. Correlation with plasma carcinoembryonic antigen levels. *Cancer* 1985; 55: 136-141.
  21. Tanaka S, Haruma K, Yoshihara M. Carcinoembryonic antigen staining patterns at the invasive tumor margin predicting the malignant potential of colorectal carcinoma. *Oncology* 1994; 51: 228-233.
  22. Dohnuijesen K. Mitosis counts. Reproducibility and significance in grading of malignancy. *Hum Pathol* 1986; 17: 1122-1125.
  23. Meyer JS, Friedman E, McCrate MM. Prediction of early course in breast carcinoma by thymidine labeling. *Cancer* 1983; 51: 1879-1886.
  24. Wilson GD, McNally NJ, Dische S. Measurement of cell kinetics in human tumors in vivo using bromodeoxyuridine incorporation and flow cytometry. *Br J Cancer* 1988; 58: 423-431.
  25. Ohyama S, Yonemura Y, Miyazaki K. Prognostic value of S-phase fraction and DNA ploidy studied with in vivo administration of cancer cell on human gastric cancers. *Cancer* 1990; 65: 116-121.
  26. Van Dierendonck JH, Wijsman JH, Keijzer R. Cell-cycle related staining patterns of anti-proliferating cell nuclear antigen monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 1991; 138: 1165-1172.
  27. Miyachi K, Fritzler MJ, Tan EM. Autoantibody to a nuclear antigen in proliferation cells. *J Immuno* 1978; 121: 2228-2234.
  28. Robbins BA, de la Vega D, Ogata K. Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen in solid human malignancies. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 11: 841-845.
  29. Hall PA, Woods AI. Immunohistochemical markers of cell proliferation. Archiverments, problems and prospects. *Cell Tiss Kinet* 1990; 23: 505-522.
  30. Celis JE, Celis A. Cell cycle dependent variations in the distribution of the nuclear protein cyclin proliferating cell nuclear antigen in cultured cells. Subdivision of S phase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 3262-3266.
  31. Mathews MB, Bernstein RM, Franza BR. Identity of the proliferating nuclear antigen and cyclin. *Nature* 1984; 309: 374-376.
-