

재발성 방광이행세포암종에서 병리조직학적 분화도, PCNA 및 AgNORs의 염색에 관한 연구

이화여자대학교 의과대학 병리학교실

조 수 연 · 한 운 섭

The Study of Histopathologic Grade, PCNA and AgNORs Staining in the Recurrent Urinary Bladder Cancer

Soo Yeon Cho, M.D. and Woon Sub Han, M.D.

Department of Pathology, Ewha Womans University College of Medicine

The prognosis of transitional cell carcinoma(TCC) of the urinary bladder is related to histopathologic parameters, among which the clinical stage and histopathologic grade are most important prognostic determinators. Recently the immunohistochemical assessment of proliferating cell nuclear antigen(PCNA) and nucleolar organizer region number(AgNORs) can obtain the information about cellular proliferation rate on paraffin sections. The histopathologic grade, PCNA, and AgNORs stainings were studied in 55 the sequential biopsies of 22 recurrent TCCs of the urinary bladder. 6 cases showed the increased changes of grade, of which 5 cases was changed from grade II to III. The PCNA count performed in 17 cases showed increase in 12 cases independently to the change of grade. The AgNORs in 18 cases showed increase in 10 cases. The comparison between PCNA count and AgNORs score according to grade was performed in the changes between grade II and III, both PCNA count and AgNORs score were increased with increase of grade. However, The change of the PCNA count was statically significant, but not AgNORs score. (**Korean J Pathol 1994; 28: 643~650**)

Key Words: Recurrent transitional cell carcinoma, Urinary bladder, Grade, Proliferating cell nuclear antigen, Nucleolar organizer region number, Prognosis

서 론

방광암은 전체 악성 종양 중 2%를 차지하고 이중 98% 이상이 방광상피에서 발생한다¹⁾. 특히 이행세포암종은 방광상피 기원 암종 중 92%를 차지하며, 방광 측후벽(60%), 삼각부(20%), 전정부와 전벽(10%)등에서 발생한다. 성장유형은 유두형, 침윤형, 혼합형으로 나타날 수 있고, 육안적으로 유두형과 비유두형으로

구분되며 이는 병리조직학적 분화도와 관계된다. 현미경적으로는 WHO분류²⁾에 따라 등급 I에서 등급 III까지 분화도를 나누며, 편평세포 분화나 선구조 형성도 동반될 수 있고, 염증세포의 침윤이 종양과 기질 사이에 나타난다. 방광세포암종 환자의 예후를 측정하는데 있어서 병기³⁾와 등급⁴⁾을 가장 중요시하고 있다. 최근에는 방광암종의 예후를 측정하는데 있어서 다양한 새로운 방법들이 시도되어 환자의 경과를 예측하는데 도움을 주고 있고, 그중에서도 신속하고 간단한 방법으로 증식세포 핵항원(Proliferating cell nuclear antigen: PCNA)과 핵소체 형성체 부위(Nucleolar organizer regions: NORs)에 대한 염색 방법이 많이 시행되고 있다. 이들은 포르말린에 고정되어 파라핀에

접 수: 1994년 8월 1일, 게재승인: 1994년 10월 13일
주 소: 서울시 종로구 종로 6가 70번지, 우편번호 110-126
이대부속병원 해부병리과, 조수연

포매된 조직 절편으로 쉽게 처리되기 때문에 피부³⁻⁷⁾, 유방^{8,9)}, 위장관¹⁰⁾, 림프계 조직¹¹⁾ 등 여러 장기의 신생물에 연구, 이용되고 있다. 따라서 방광이행세포암종에서도 병리조직학적 분화도 및 병기에 따른 PCNA, AgNORs 수의 변화를 측정함으로써 이들이 예후적 인자로서의 가치를 척도해 보고, 유용성을 평가할 수 있다^{3,12)}.

본 연구에서는 재발되는 방광이행세포암종에서 연속 생검을 시행하였을 때 조직학적 분화도의 변화에 따른 PCNA 및 AgNORs 변화의 상관관계를 관찰하여 시간경과에 따라 이들의 증감관계의 환자의 종양 재발에 미치는 영향을 조사하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구재료

1985년 1월부터 1992년 12월까지 이화여자대학부속병원 비뇨기과를 방문하여 방광경 수술을 통해 얻은 조직을 검색하여 방광이행세포암종으로 진단받은 환자 중 2회 이상 연속 조직검사를 시행한 환자 22명을 대상으로 생검조직 총 55생검예를 검토하였다.

2. 연구방법

1) 병리조직학적 분화도: 생검조직은 방광이행세포암종 55개로 포르말린에 고정시켜 파라핀에 포매된 조직절편을 통상적인 염색을 시행하여 광학 현미경으로 검색하였고, 조직학적 분화도는 WHO의 분류²⁾에 따라 판정하였다.

2) PCNA 및 AgNORs 염색방법: PCNA는 이에 대한 항체인 PC-10(Dakopatt)를 사용하여 면역조직화학적 염색을 시행하였는데, 이는 항체를 1:10으로 희석시켜 파라핀 조직절편을 통해 Avidin-biotin 복합체 방법으로 염색하였다. NORs은 Smith 및 Crocker에 의한 방법으로 파라핀 조직절편을 xylene에 3~5분간 dewax시킨후 ethanol과 증류된 탈이온수에 재수산화시켰다. AgNORs용액은 1 g/dl수성 포름산에 젤라틴을 2 g/dl농도로 용해시켜 만들었고, 이 용액에 50 g/dl 수성 질산은 용액을 1:2 volume으로 혼합하였다. 이 용액을 조직절편에 떨어뜨려 실온에 30분간 방치했다가 silver colliod를 증류된 탈이온수에 세척한 후 합성 매개체로 봉입하였다.

3) PCNA 및 AgNORs 계산 방법: PCNA 표지 지수는 $\times 40$ 배율당 관찰되는 악성 세포중 면역염색에 양성인 세포의 비율을 백분율로 계산하였다. NORs은 임의로 50개의 종양세포를 선택하여 $\times 100$ oil immersion lens하에 나타나는 핵의 점(AgNORs)의 수를 센후, 각 예에 대해 세포당 AgNORs의 평균수를 산출하였다.

4) 통계학적 분석: 이들을 student t-test를 적용하여 통계학적으로 분석하였다.

결 과

1. 임상적 소견

조사한 환자 22명의 연령 분포는 37세에서 88세(평균 57.4세)로 모두 남자였고, 증상은 대부분이 혈뇨(전체, 무통성)였다. 방광경 소견상 대체로 유두상을 보였고, 3예에서 침윤된 영역을 동반하였다.

2. 연속생검에 따른 방광이행세포암종의 병리조직학적 분화도의 변화

생검을 시행한 22예(총 55생검예)에서 병리조직학적 분화도의 변화를 조사한 결과 분화도의 변화가 없는 경우는 15예, 분화도가 증가된 경우는 6예, 감소된 경우는 1예로 나타났다. 생검을 2회 시행한 예는 13예로, 분화도의 변화가 없는 경우가 10예로 대부분을 차지하였고 분화도가 증가된 경우가 2예, 감소된 경우가 1예였다. 3회 시행한 8예 중 분화도의 변화가 없는 경우가 5예, 증가된 경우가 3예로 감소된 경우는 없었으며, 4회 시행한 예는 없었고, 5회 시행한 1예에서는 분화도가 증가하였다. 1차 생검후 2차 생검된 기간은

Table 1. Histopathologic grading of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in each case according to sequential biopsies

No. of biopsy	No. of case	Changes of grade	
2 biopsies	1, 7, 12	III(3, 10, 4) III	
	2	II(36) I	
	3, 4, 6, 8, 9	II(41, 18, 26, 73, 12) II	
	5, 11	III/Ad(5, 8) III/Ad	
	10, 13	II(20.8) III	
	biopsies	14	II(19) II(41) III
		15, 18	III(12.14) III(1, 4) III
		16	II(12) III(21) II
		17	III(4) III(3) III/Ad
		19	III(16) II(3) III
20		II(12) II(9) II	
21		II(4) II(40) III/Ad	
5 biopsies	22	II(18) III(8) III(7) III(4) III	

() : each duration of month of sequential biopsies Ad; Adenocarcinoma

Duration from 1st to 2nd biopsy; 2 mon-73 mon (mean: 17 mon)

Duration from 2nd to 3rd biopsy; 3 mon-41 mon (mean: 16.1 mon)

Duration from 3rd to 4th biopsy; 7 mon

Duration from 4th to 5th biopsy; 4 mon

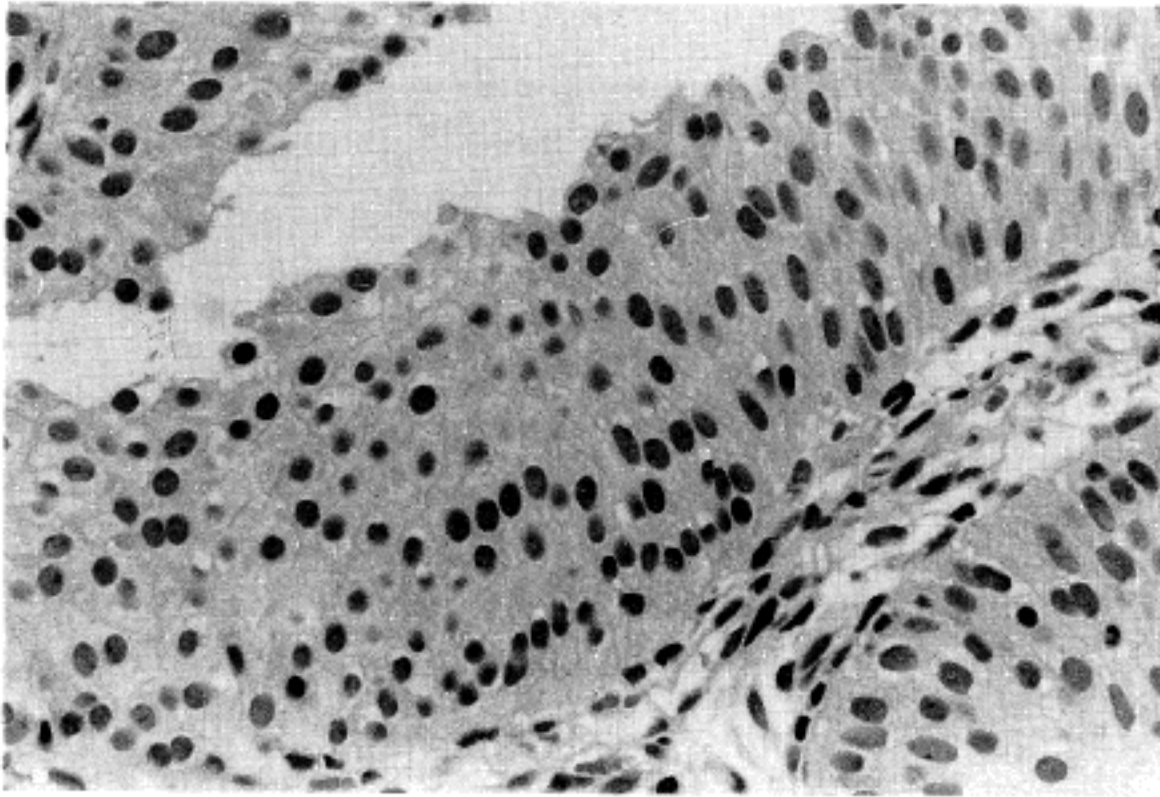


Fig. 1. Transitional cell carcinoma of urinary bladder, grade II.

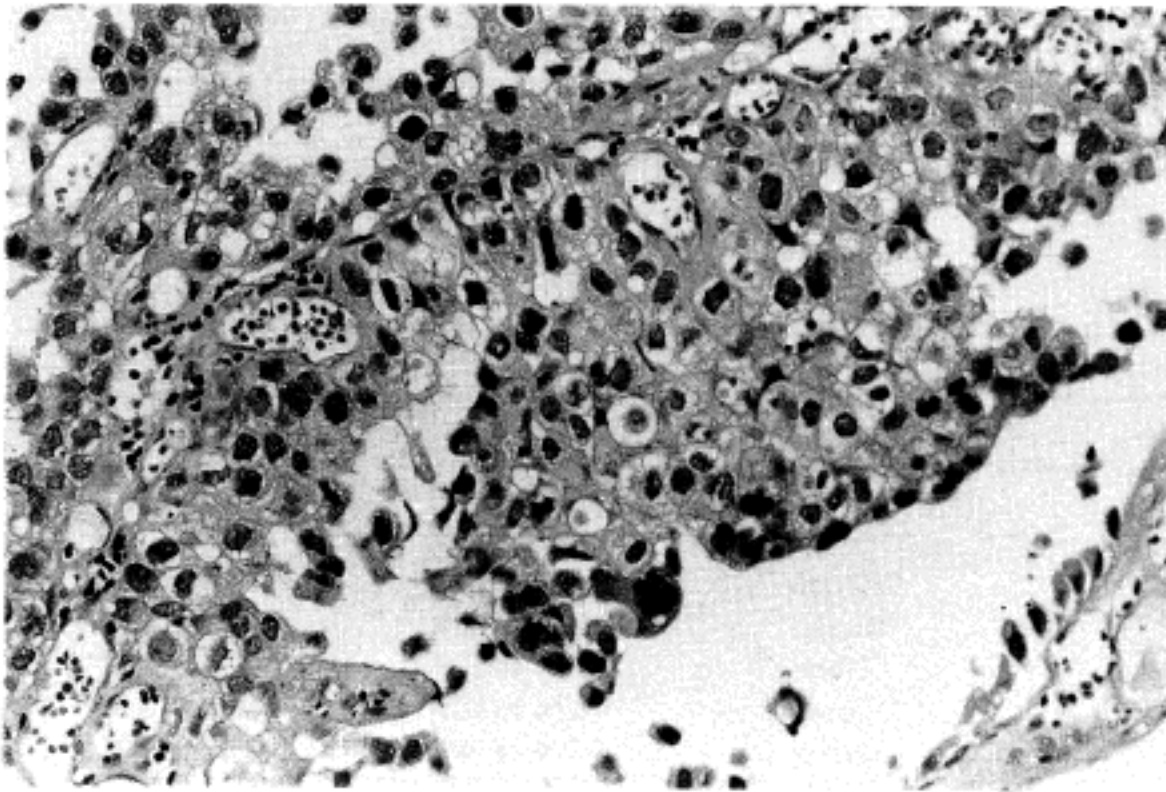


Fig. 2. Transitional cell carcinoma of urinary bladder, grade III.

Table 2. PCNA count of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in each case according to sequential biopsies(17 cases)

Biopsy	Case No.	1	2	3	4	5	6	9	10	11	13	14	15	17	18	20	21	22 (%)
1st		86	18	56	70	20	16	34	5	23	62	5	89	82	21		57	5
2nd		91	18	66	26	26	5	50	38	81	66	75	76	10	81	33	89	
3rd												12	75		71	74	70	78
4th																		60
5th																		68

PCNA: Proliferating cell nuclear antigen

Table 3. AgNORs scoring of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in each case according to sequential biopsies(18 cases)

Biopsy	Case No.	1	2	3	4	5	6	9	10	11	12	13	14	15	17	18	20	21	22
1st		2.26	2.44	1.98	1.80	1.98	2.18	2.20	2.00	2.34	1.96	2.06	1.82	1.74	1.88	2.26		2.18	1.63
2nd		1.64	1.50	1.90	2.34	2.52	2.58	2.08	2.36	2.18	1.46	2.08	2.16	1.76	1.74	2.10	2.20	2.22	
3rd													2.32	1.82		1.94	2.68	2.50	2.00
4th																			2.37
5th																			2.37

AgNORs: Ag nucleolar organizer regions

Table 4. Comparison between AgNORs scoring and PCNA count according to the histopathologic grading in transitional cell carcinoma of the urinary bladder

Grade	PCNA		AgNORs	
	Range	Mean ± SD	Range	Mean ± SD
I	18%		1.50	
II	5~75%	36.9 ± 25.2%*	1.63~2.58	2.08 ± 0.25
III	10~91%	60.5 ± 26.4%*	1.46~3.22	2.08 ± 0.37

PCNA: Proliferating cell nuclear antigen

AgNORs: Ag nucleolar organizer regions

*P value < 0.01

Table 5. Comparison with changes in histopathologic grading, PCNA count and AgNORs scoring of transitional cell carcinoma of the urinary bladder.

Changes of Grade	Case	Duration	PCNA	AgNORs
I to II	0			
I to III	0			
II to III	case 10	20mon	5% to 38%	2.00 to 2.36
	case 13	60mon	62% to 66%	2.06 to 2.08
	case 14	1mon	40% to 12%	1.90 to 2.32
	case 21	1mon	47% to 70%	2.20 to 2.50
	case 22	18mon	5% to 69%	1.63 to 2.25
Total	Range	8~60 mon	5~62% to 12~70%	1.63~2.20 to 2.08~2.50
	Mean	20 mon	32% to 51%	1.96 to 2.30

PCNA: Proliferating cell nuclear antigen

AgNORs: Ag nucleolar organizer regions

총 22예에서 3개월부터 73개월 사이였으며 평균 17개월이었고, 3회 생검한 7예 가운데 2차 생검에서 3차 생검 기간은 3개월부터 41개월 사이였고 평균 16.1개월이었다. 5회 생검한 1예의 3차 생검에서 4차 생검 기간은 7개월, 4차 생검에서 5차 생검 기간은 4개월이었다(Table 1).

3. 연속생검에 따른 방광이행세포암종의 PCNA 표지지수의 변화

생검을 시행한 22예(55 생검예)중 비교검토가 가능한 17예(40 생검예)에서 PCNA 표지지수를 관찰하였는데, 표지지수가 증가된 경우는 12예, 감소된 경우는

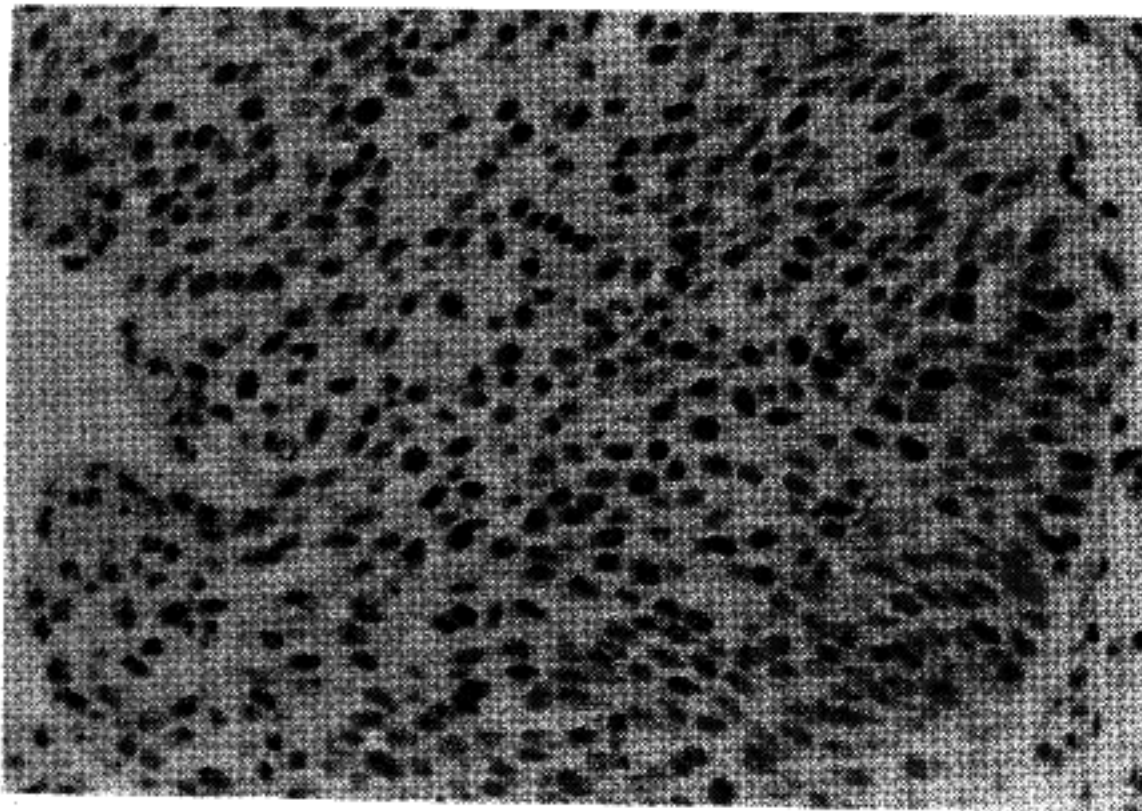


Fig. 3. Intermediate percentage of PCNA(65%) in transitional cell carcinoma of urinary bladder, grade II(PC-10 immunostain).

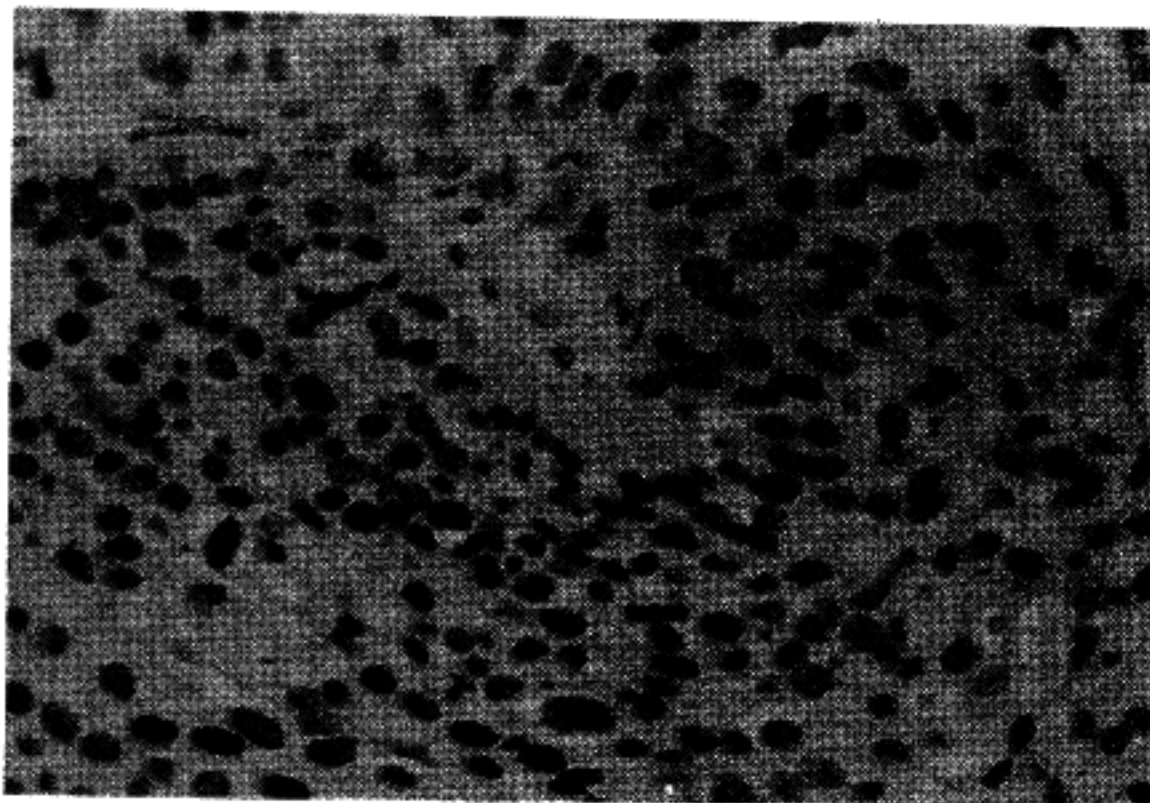


Fig. 4. High percentage of PCNA(95%) in transitional cell carcinoma of urinary bladder, grade III(PC-10 immunostain)

4예, 변화가 없는 경우는 1예로 나타났다. 2회 시행한 12예에서는 증가가 8예, 감소가 3예, 변화가 없는 경우가 1예였고, 3회 시행한 4예에서 증가가 3예, 감소가 1예로 나타났으며, 4회 시행한 1예에서는 모두 증가된 소견을 보였다(Table 2).

4. 연속생검에 따른 방광이행세포암종의 AgNORs수의 변화

생검을 시행한 22예(55 생검예)중 18예(42 생검예)에서 AgNORs수를 관찰하였다. 이중 AgNORs수가

증가된 경우는 10예, 감소된 경우는 8예였다. 2회 시행된 13예에서 증가가 6예, 감소가 7예로 나타났고, 3회 시행된 4예에서는 증가가 3예, 감소가 1예였다. 4회 시행된 1예에서는 증가 소견을 보였다(Table 3).

5. 방광이행세포암종에서 병리조직학적 분화도에 따른 PCNA 표지지수와 AgNORs 수간의 비교

총 55 생검예 중 각 병리조직학적 분화도의 수는 등급 I이 1 생검예, 등급 II가 24생검예, 등급 III가 30

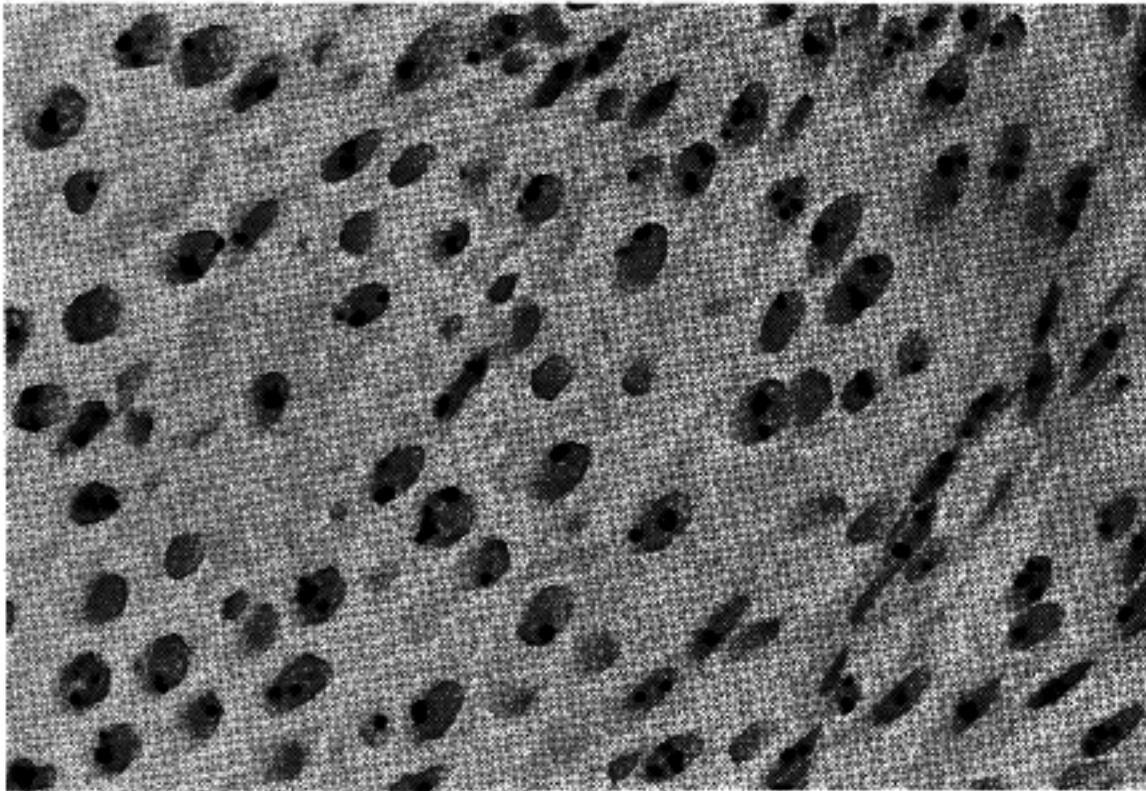


Fig. 5. Intermediate score of AgNORs(2.16) in transitional cell carcinoma of urinary bladder, grade II(silver stain).

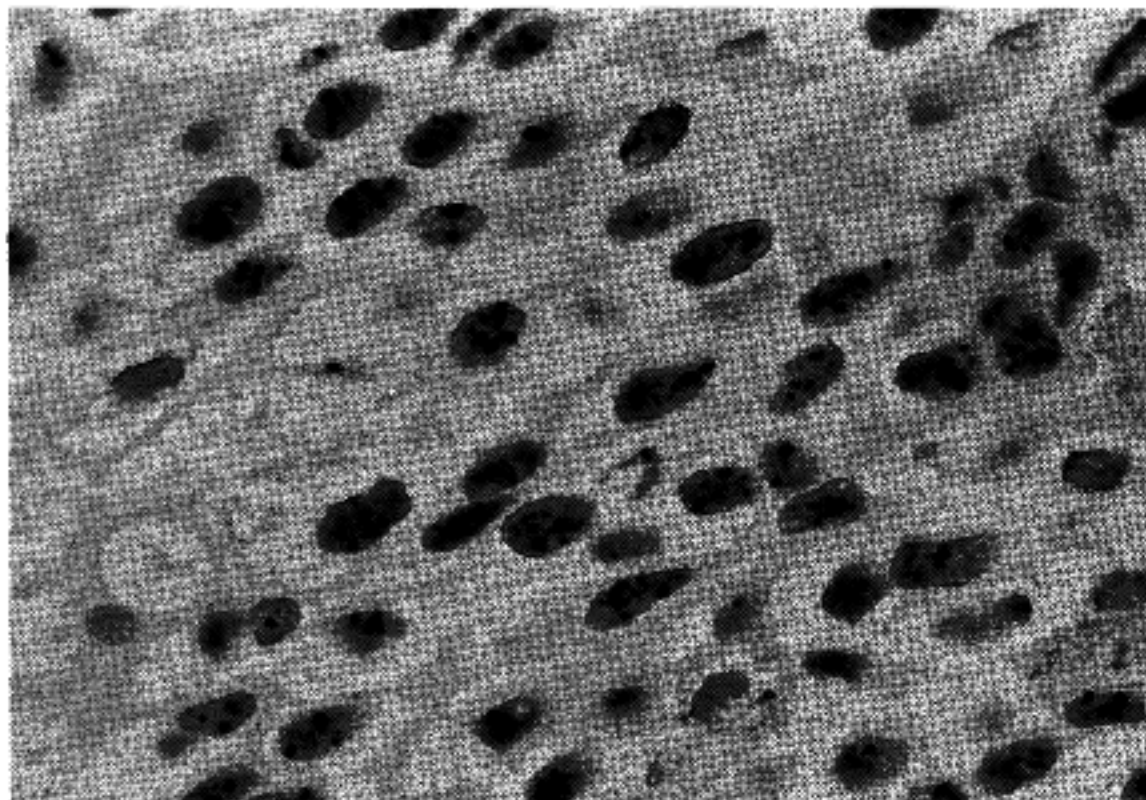


Fig. 6. High score of AgNORs (3.22%) in transitional cell carcinoma of urinary bladder, grade III(silver stain).

생검예로, 분화도에 따른 PCNA 표지지수와 AgNORs 수를 비교해 보면, 등급 I의 경우 PCNA 표지지수는 18%, AgNORs 수는 1.50이었고, 등급 II에서 PCNA는 5%에서 75%(36.9±25.2), AgNORs은 1.63에서 2.58(2.08±0.25)로 나타났다. 등급 III에서는 PCNA, AgNORs이 각각 10%에서 91%(60.06±26.4), 1.46에서 3.22(2.08±0.37)를 나타냈다. 등급 I의 경우는 중례가 너무 적어 평균과 다른 등급간의 비교가 어려웠다. 등급 II와 III간의 경우 PCNA 표지지수는 증가되어 통계적으로 유의하였고,

AgNORs 수는 별 차이가 없었다(Table 4).

6. 연속생검을 시행한 방광이행세포암종에서 시간 경과에 따른 병리조직학적 분화도, PCNA 표지지수 및 AgNORs 수간의 비교

병리조직학적 분화도가 진행된 경우를 조사해 보았을 때 등급 I에서 II로 된 예와 I에서 III으로 된 예는 없었고 II에서 III으로 진행된 예는 6예였다. 이 중 5예에서 PCNA 표지지수와 AgNORs수들 비교할 수

있었는데, 분화도가 증가되기까지의 시간경과는 8개월에서 60개월(평균 29개월)이었다. 이에 따라 PCNA 표지 지수가 5%~62%에서 12~70%(평균 32%에서 51%) 증가된 소견을 보였고, AgNORs 수도 1.63~2.20에서 2.08~2.50로(평균 1.96에서 2.30) 증가된 소견을 나타냈다(Table 5).

고 찰

방광이행세포암종은 환자를 치료하는데 있어서 여러 가지 병리조직학적 소견, 즉 암종의 유형과 분화도, 암종의 침윤정도, 혈관 및 림프관의 침습유무, 암종과 인접한 점막의 상태 등이 중요하다. 그중에서도 조직학적 세포의 형태와 성장유형을 토대로 한 분화도가 이행세포 암종의 예후를 측정하는데 있어서 중요한 인자 중의 하나로 작용하고 있다. 그러나 최근에는 이와 더불어 예후를 추정하는데 많은 방법이 제시되고 있으며 그중에서 PCNA와 AgNORs과 같은 비교적 간단하고 신속하게 시행할 수 있는 면역 및 조직화학적 염색 방법이 방광암 뿐만 아니라 여러 장기의 신생물에도 시도되고 있다.

PCNA는 Miyachi등¹³⁾에 의해 처음 기술되었는데 이들은 핵 단백질을 밝히기 위해 전신성 홍반성 루푸스 환자의 혈청에서 발견한 항체를 사용하였다. 이는 진핵생물의 유도염색분체합성(eukaryotic leading strand synthesis)의 촉매 과정동안 DNA 치유에서 기능을 하는 효소인 DNA polymerase delta의 보조적인 단백질로 밝혀졌고, 복제 장소(replication site)와 연관되며 핵내에서 균일하게 전파됨이 증명되었다. 또한 세포주기동안 조절되어 G1 후기에 시작되어 S기에 최대에 도달한다. PC-10은 PCNA를 인지하는 단클론성 항체로서, 파라핀에 포매된 조직에서 처리되며 이의 면역학적 위치는 세포증식의 표지인자로 사용하게 된다. 이에 대한 염색유형은 핵내에서 2가지 유형, 즉 과립성과 미만성으로 나타난다.

NORs은 리보솜 RNA로 전사하는 rDNA고리고, 세포의 핵소체에서 일어나며 리보솜 합성에 관여함으로써 세포의 단백질 합성을 조절하는데 중요하다. NoRs은 D-와 G-군 침도원체 염색체(acrocentric chromosome)의 위성(satellite stalk)에 있는 제 2차 협착부(secondary constriction)에 위치하고, 이는 간편한 도은 염색법에 의해 검은 점(AgNORs)으로 나타나게 된다. 따라서 세포당 나타나는 AgNORs의 수는 세포의 활동성과 증식에 관계하여 악성종양의 지표로 이용되고 있다. 이와같이 예후적 인자로 이용될 수 있는 PCNA와 AgNORs 측정을 여러 장기의 양성 및 악성 종양에 적용시켜 왔다. Skopelitou등³⁾의 연구에 의하면 방광이행세포 암종에서 각 등급과 임상적 병기에 대한 PCNA와 AgNORs비교 결과 등급 I과 II사이에는 큰 변화가

없었지만 등급 II와 III간에서 등급이 낮은 경우에서 PCNA표지 지수와 AgNORs수가 더 높았고 이는 통계적으로 유의한 차이를 보임을 밝혔다. Penneys등⁵⁾에 의한 표재성 각화성 신생물에서의 PCNA표지 지수의 변화에 대한 연구에서도 정상이나 양성 병변(심상성 사마귀)보다 악성 병변(편평상피세포암종)에서 PCNA 양성 각질세포가 많이 나타난다고 보고하였다.

AgNORs또한 여러 장기에서 연구되었는데, 대장암에서는 AgNORs이 WHO등급 체제보다 더 신뢰성 있는 예후인자로 사용될 수 있다고 하였다. Smith등⁸⁾은 유방의 악성종양에 대한 연구에서 악성 유방병변이 정상 또는 양성 유방병변에 비해 AgNORs수가 훨씬 많아 의의가 있으나 이들이 응집된 AgNORs응집수는 악성과 양성 유방 병변에 유용하게 판별되지 않았다고 보고하였다. 최근 박등¹²⁾은 방광이행세포암종의 병리조직학적 분화도와 병기에 따른 PCNA표지 지수와 AgNORs수와의 상관관계를 연구하여, 병기에 따른 PCNA 표지 지수는 통계적으로 유의한 차이를 보여 병기가 높을수록 그 지수가 증가하였으나 조직 분화도에 따른 지수의 증가는 통계적으로 유의하지는 않았고, AgNORs수와 병기 및 분화도간에는 통계적 유의성을 보이지 않았다는 결론을 얻었다.

본 연구에서는 방광이행세포암종 환자 중 재발로 인하여 연속 생검한 예에서 각 분화도간의 PCNA 표지 지수 및 AgNORs수의 차이와 분화도의 진행에 따른 PCNA 표지 지수와 AgNORs수의 변화를 알아보고자 하였다. 조직학적 분화도는 6예에서 증가되었고 PCNA 표지 지수는 조사된 17예 가운데 분화도와 상관없이 증가된 경우가 12예였으며, AgNORs수 또한 조사된 18예중에서 증가된 경우가 10예였다. 각 분화도와 PCNA 표지 지수 및 AgNORs수를 비교하면 등급 II와 III간에는 PCNA 표지 지수는 증가되어 통계적으로 유의성을 보였으나 AgNORs수의 변화는 거의 없었다. 연속생검 중 조직학적 분화도가 증가된 경우 PCNA 표지 지수와 AgNORs수의 변화를 비교하여 보면 등급 II에서 III로 증가된 경우만 있었는데, 비교 가능한 경우는 5예로, 1차 생검 후 진단된 평균기간은 29개월이었고, PCNA는 32%에서 51%로, AgNORs은 평균 1.96에서 2.30으로 각각 증가된 소견을 보였다. 이는 본 연구에서 앞에 시행한 분화도간의 PCNA 표지 지수 및 AgNORs수의 변화나 박등¹²⁾이 보고한 병기 및 분화도에 따른 PCNA표지 지수 및 AgNORs수의 변화와는 차이가 있게 PCNA표지 지수 및 AgNORs수가 모두 증가됨을 나타냈다. 본 연구에서도 앞서 연구된 바와 같이 분화도가 높은 암종일수록 PCNA 표지 지수의 증가를 보였으나 AgNORs수의 변화는 별 차이가 없었다. 그러나 방광이행세포암종이 재발되는 경우에 있어서 등급이 증가함에 따라 PCNA표지 지수와 AgNORs수가 증가되는 경향이 있어 이는 동일한 환자에서 방광이행세포암종이 재발될

수록 세포의 증식과 악성 경향이 더 높음을 시사해 주었으며 이에 대한 연구는 향후 보다 많은 예를 분석함으로써 정확한 결과를 얻을 것으로 생각되었다.

결 론

본 연구는 방광이행세포암종 환자 중 재발로 인해 연속 생검을 시행한 22예를 대상으로 하여 병리조직학적으로 각 분화도와 분화도의 증가에 따른 PCNA 표지 지수 및 AgNORs수의 변화를 알아보고자 하였다. 각 분화도에 따른 PCNA 표지 지수와 AgNORs 수를 보면 등급 II와 III간에서 PCNA 표지 지수는 증가되어 통계적으로 유의성을 보였으나 AgNORs수의 변화는 거의 없었다. 또한 분화도가 증가된 경우는 6예로, 등급 II에서 III로 변화된 경우만 있었다. PCNA 표지 지수 측정이 가능했던 17명(40 생검예)에서 그 결과가 1차 생검보다 증가된 경우는 12예로, 분화도와 관계없이 재발 또는 연속생검시 증가되는 경향을 보였다. 또한 18명(42 생검예)에서 AgNORs수를 관찰한 결과 증가된 경우는 10예로, 분화도와 관계없이 다소 증가되었다. 재발시 분화도가 증가한 경우(본 연구에서는 등급 II에서 III으로) PCNA 표지 지수는 증가하여 이는 통계적으로 유의하였으나, AgNORs수의 변화는 별 차이가 없었다. 따라서 본 연구에서는 방광이행세포암종의 재발에 따른 연속생검 결과 재발의 횟수가 많아짐으로써 병리조직학적 분화도가 대부분 변화하지는 않았으나 일부 증가하였고, 분화도가 증가함에 따라 PCNA 표지 지수와 AgNORs 수도 같이 증가하는 소견을 보임으로써 방광이행세포암종에서 병리조직학적 분화도와 더불어 PCNA 표지 지수와 AgNORs 수의 변화가 앞으로의 재발여부 및 예후에 도움이 된다고 생각된다. 그러나 더 많은 예로 장기간의 추적을 함으로써 이를 뒷받침해 줄 수 있는 연구가 더 많이 이루어져야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Young RH. *Pathology of the urinary bladder*. 1989; 13: 89-101.
- 2) Mostofi FK, Sobin HL, Torlini H. *Histologic typing of urinary bladder tumors (International histologi-*

- cal classification of tumors. No. 10). World Healthorganization, Geneva, Switzerland.*
- 3) Skopelitou A, Korkolopoulou P, Papanicolaou A, Christodoulou P, Thomas P, Tsagli, Pavlakis K. *Comparative assessment of proliferating cell nuclear antigen immunostaining and of nucleolar organizer region staining in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Eur Urol 1992; 22: 235-40.*
- 4) Collan Y, Makinen J, Heikkinen A. *Histologic grading of transitional cell tumor of the bladder; Value of histologic grading(WHO) in prognosis. Eur Urol 1979; 5: 311-7.*
- 5) Penneys NS, Bogaert M, Serfling U, Sisto M. *PCNA expression in cutaneous keratinous neoplasms and verruca vulgaris. Am J Pathol 1992; 141: 2-10.*
- 6) 조미연, 이광길, 김명옥. Spitz 모반에서 S-100 단백질, HMB-45 및 증식세포핵항원(proliferating cell nuclear antigen)에 대한 면역조직화학적 검색. *대한병리학회지 1990; 26: 552-60.*
- 7) Egan MJ, Crocker J. *nucleolar organizer regions in cutaneous tumor. J Pathol 1988; 154: 247-53.*
- 8) Smith R, Crocker J. *Evaluation of nucleolar organizer region-associated proteins in breast malignancy. Histopathology 1988; 12: 113-25.*
- 9) 윤기중, 한원철, 문형배. *Nucleolar Organizer Regions*와 유세포 분석기를 이용한 핵의 배수성 검사를 통한 유방암종의 비교연구. *대한병리학회지 1992; 26: 117-24.*
- 10) 장희진, 강경희, 박정희, 손진희, 서정일. 위의 정상 및 상피 세포에서의 *Nucleolar Organizer Region*에 관한 것. *대한병리학회지 1992; 26: 451-8.*
- 11) Boldy DAR, Crocker J, Ayres JG. *Application of the AgNOR method to cell imprints of lymphoid tissue. J Pathol 1989; 157: 75-9.*
- 12) 박병근, 이상용, 노미숙, 홍숙희. 방광이행세포암에서 조직학적 분화도 및 병기에 따른 PCNA 표지 지수 및 AgNORs수와의 상관관계. *대한병리학회지 부록 1993; A93.*
- 13) Miyachi K, Fritzler MJ, Tan EM. *Autoantibody to a nuclear antigen in proliferating cells. J Immuno 1978; 121: 2228-34.*