

위 이형성증과 선암종에서 CEA, AgNORs 및 PCNA의 진단적 의의

원광대학교 의과대학 병리학교실

한 원 철 · 문 형 배

Diagnostic Significance of the CEA, AgNORs and PCNA in the Gastric Dysplasia and Adenocarcinoma

Weon Cheol Han, M.D. and Hyung Bae Moon, M.D.

Department of Pathology, Wonkwang University, School of Medicine

This study aimed to differentiate gastric mucosal lesions such as the inflammatory gastric mucosa, gastric dysplasia and adenocarcinoma, using the CEA(carcinoembryonic antigen), AgNORs(Nucleolar organizer regions) and PCNA(proliferating cell nuclear antigen) stains. The tissue samples were taken from 30 cases of inflammatory gastric mucosa (19 gastritis and 11 regenerative hyperplasia), 28 cases of gastric dysplasia (9 mild dysplasia, 10 moderate dysplasia and 9 severe dysplasia) and 21 cases of gastric adenocarcinoma.

The CEA was expressed in 16 of 21 adenocarcinomas(76%), but in neither inflammatory nor dysplastic gastric mucosae.

The mean number of AgNORs per nucleus was 1.54 in inflammatory gastric mucosa, 1.80 in gastric dysplasia, and 1.88 in adenocarcinoma. The number of AgNORs was increased in dysplasia and adenocarcinoma compared to the inflammatory gastric mucosa without statistical significance.

The percentage of the PCNA positive cells was 35.2% in inflammatory gastric mucosa, 44.1% in gastric dysplasia, and 69.0% in gastric adenocarcinoma. The positivity of the PCNA was significantly increased in adenocarcinoma compared to the inflammatory gastric mucosa and dysplasia. In conclusion, the frequency of the CEA positive staining was increased in the gastric adenocarcinoma, and so CEA stain will be able to provide an additive method for the differential diagnosis between severe dysplasia and adenocarcinoma of the stomach. (Korean J Pathol 1995; 29: 61~67)

Key Words: CEA, AgNORs, PCNA, Gastric dysplasia, Gastric adenocarcinoma

서 론

위 이형성증은 상피세포의 비정상적인 성장으로 인해 형태학적인 변화를 보이는 병변으로서 위암의 전구 병변으로 알려져 있으며¹⁻⁴⁾ 형태학적으로 정도의 위 이형성증은 위궤양 등에서 관찰되는 재생성 증식과 구

분이 어렵고 고도의 위 이형성증은 상피내 암종과 구분하기가 매우 힘들다⁵⁾. 그러나 재생성 증식, 위 이형성증 및 위암의 치료 및 예후는 매우 달라서 이들의 감별진단은 환자의 치료방법을 결정하는데 매우 중요하다. 위 이형성증을 진단하는데 이용되는 방법으로는 hematoxylin-eosin 염색이 이용되고 있으며 보조 진단법으로 점액질의 분포양상, 상피세포 증식능의 측정 및 세포역학적 연구 등이 사용되기도 하지만 정확하게 감별진단 할 수 있는 방법은 제시되지 못하고 있다⁶⁾.

이에 저자는 위의 염증성 병변(위염 및 재생성 증

접 수: 1994년 4월 25일, 게재승인: 1994년 9월 12일
주 소: 전북 이리시 신용동 344-2번지, 우편번호 570-749
원광대학교 의과대학 병리학교실, 문형배

식), 위 이형성증 및 위암을 감별 진단하는 방법으로써 선암종에서 강하게 발현된다고 알려져 있는 carcino-embryonic antigen(CEA), 증식 중인 세포에서 그 수가 증가한다고 알려져 있는 nucleolar organizer region(AgNORs) 및 세포주기중 G1 후기부터 S기에 속하는 세포에서 출현된다고 알려져 있는 proliferating cell nuclear antigen/cyclin(PCNA)을 이용한 면역 조직화학염색을 시행하여 이들 병변의 감별 진단에 보조적인 방법으로 사용할 수 있을 것인가에 대해 연구하였다.

재료 및 방법

1. 재료 및 시료 채취

본 연구에 사용한 연구재료는 1990년부터 1992년 사이에 원광대학교 의과대학 부속병원에서 위 내시경 검사하에 생검을 실시한 조직 표본 중에 병리 조직학적으로 구분이 명확한 위 선암종 21예, 이형성증 28예, 악성 및 이형성증이 관찰되지 않은 대조군 30예를 대상으로 하였다. 이중 이형성증은 WHO의 classification에 따라 28예를 경도 이형성증 9예, 중등도 이형성증 10예, 고도 이형성증 9예로 세분하였으며, 대조군 30예는 만성 위염 19예, 재생성 증식증 11예로 구분하여 관찰하였다. 이형성증 중에 고도의 이형성증은 위선의 분이나 분지형성을 보이고 세포는 심한 호염기성을 보이며 핵은 과염색성, 다형성증, 위중층 형성 및 극성이 소실된 경우에 진단하였고, 중등도의 이형성증은 구조적 이상과 함께 세포 저부에 길쭉해진 핵을 가지고 있고 중등도의 핵의 이형도 및 back to back의 양상을 보이는 경우에 진단하였으며 이형성증은 있으나 중등도의 이형성증보다 약한 경우를 경도의 이형성증으로 하였다.

이상의 병리조직학적 구분은 5명의 병리 전문의가 조직검사표본을 각기 따로 관독하여 4명 이상이 동일한 진단을 내린 조직 표본을 본 연구에 이용하였다. 연구대상이 된 예의 조직 블록은 4 μ m 두께로 박절하여 poly-L-lysine 이 도포된 슬라이드에 조직 표본을 부착하여 각종 염색에 사용하였다.

2. 염 색

1) AgNORs 염색: 박절된 조직편을 xylene으로 탈 파라핀 시킨 후 알코올과 증류수로 합수시켰으며, 슬라이드에 silver colloid 용액을 도포한 후 빛을 차단하고 뚜껑을 덮어 실온에서 40분동안 반응 시킨 다음, 증류수로 수세하고 탈수한 후 glycerin jelly로 봉입하였다.

2) 면역조직화학 염색:

(1) 일차항체;

① PCNA; 사람을 포함한 척추동물 및 곤충의 PCNA와 반응하는 PC10 단클론 항체(DAKO,

USA)를 1:20으로 희석하여 사용하였다.

② CEA; 태아의 장이 발육하는 동안 합성되는 분자량 180 kD에 해당하는 포도당화 단백질에 반응하는 A5B7 단클론 항체(DAKO, USA)를 1:40으로 희석하여 사용하였다.

(2) 염색방법; 면역조직 화학염색은 통상적인 avidin-biotin complex (ABC)방법으로서 LSAB kit (DAKO, USA)를 사용하였으며, 일차항체 대신 phosphate buffered saline(PBS)을 도포시킨 것을 음성대조로 사용하였다. 양성대조로는 PCNA염색에 대해서는 자궁경부 편평 세포암종 조직편을 이용하였고, CEA염색에 대해서는 대장의 선암종 조직편을 이용하였다.

3) 염색결과의 판정:

(1) CEA; CEA 염색의 판정은 병변에 위치하는 세포의 세포질내에 확실한 갈색 반점 혹은 미만성으로 염색된 것을 양성으로 하였으며, 선구조의 내강에 갈색과립이 존재하거나 상피의 외부에 인접되어 나타난 갈색과립은 음성으로 간주하였다. 한편 병변 내에서 갈색의 염색소견을 정하고 있더라도 주위 간질에서 염색되는 정도 또는 그보다 약간 짙게 염색된 소견들은 비특이적 반응으로 생각하여 음성으로 간주하였으며, 병변내에서 뚜렷한 갈색 반점이 미만성으로 염색된 것만을 양성으로 정하였다.

(2) AgNORs; 핵내에서 주위와 확실히 구분되는 흑갈색 반점을 AgNORs로 판정하였으며, 400배 배율에서 임의로 선정한 3곳 이상을 사진촬영한 후 평균 200개의 선상피 세포를 측정하여 세포당 AgNORs수로 표시 하였다.

(3) PCNA; 뚜렷한 갈색과립이 핵내에 존재한 경우를 양성으로 하였으며 400배 배율에서 각 표본당 200개이상의 세포를 현미경 사진 촬영하여 PCNA 양성세포의 백분율(%)을 구하였다.

3. 통계처리

위의 양성병변, 위이형성증 및 위암 사이의 CEA, AgNORs, PCNA결과를 비교하기 위해 unpaired student t-test를 시행하였다.

성 적

1. 위 병변의 CEA 염색 결과

대조군(위염 및 재생성 증식군) 30예 및 위 이형성증 28예 모두에서 음성 소견을 보였으며 위선암종 21예중 16예(76%)에서 양성소견을 보였다(Table 1).

2. 위 병변의 세포당 AgNORs수

세포당 AgNORs수는 위염 및 재생성 증식군을 통칭하는 대조군에서 1.54 \pm 0.30개 이었으며, 경도, 중

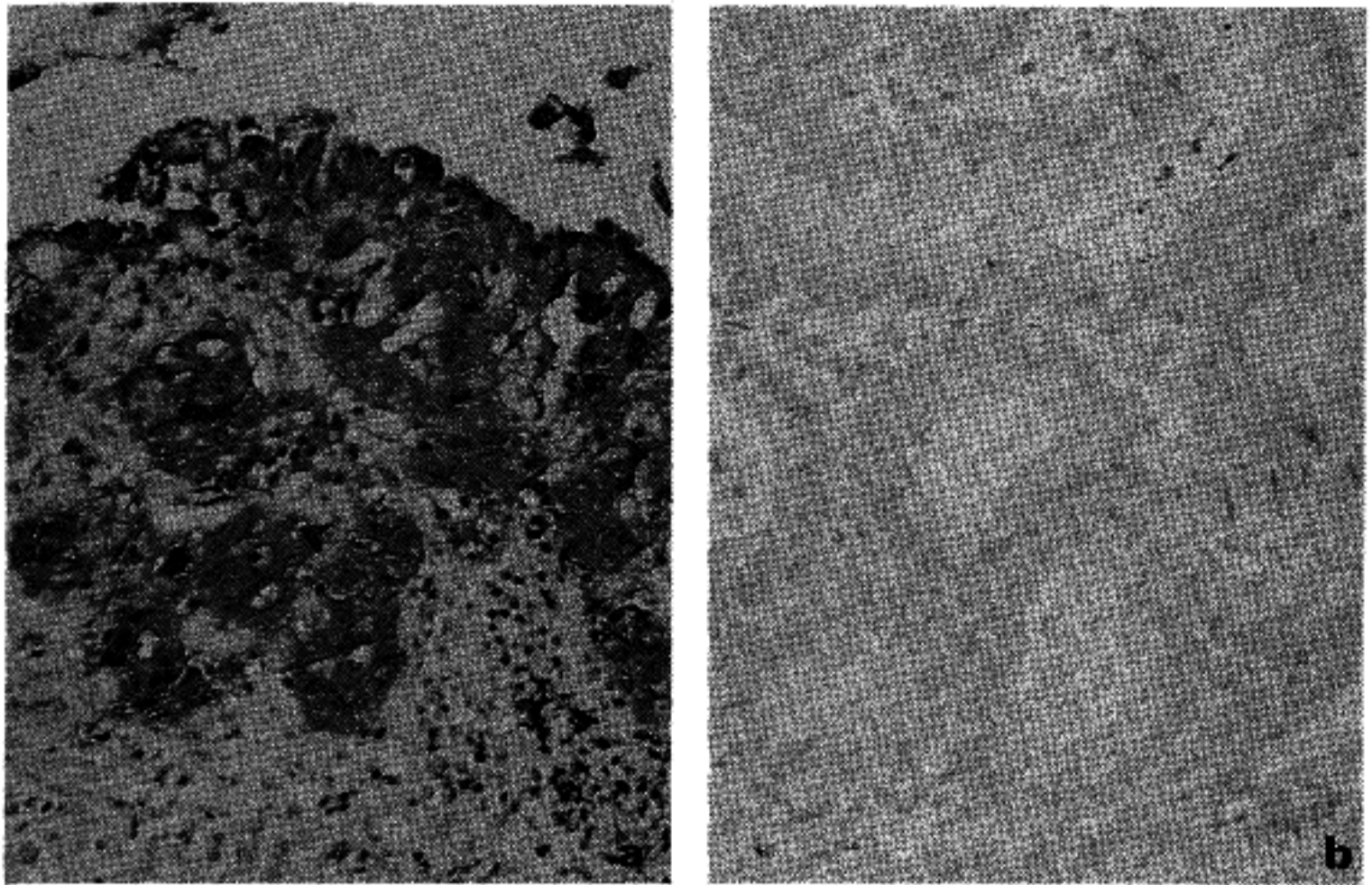


Fig. 1. Strong intracytoplasmic CEA staining in adenocarcinoma (a), and negative staining in severe dysplasia (b).

Table 1. Results of CEA(%), AgNORs(number) and PCNA(%) in the gastric lesions

	CEA(%)	AgNORs(M ± SD)	PCNA(M ± SD)
Control	0/30(0)	1.54 ± 0.30	35.2 ± 22.8
Gastritis	0/19(0)	1.53 ± 0.29	29.5 ± 17.2
RH	0/11(0)	1.57 ± 0.34	46.0 ± 28.8
Dysplasia	0/28(0)	1.80 ± 0.36	44.1 ± 23.4
Mild	0/9(0)	1.79 ± 0.36	47.8 ± 21.1
Moderate	0/10(0)	1.75 ± 0.41	38.0 ± 16.2
Severe	0/9(0)	1.87 ± 0.32	47.5 ± 33.3
Carcinoma	16/21(76)	1.88 ± 0.50	69.0 ± 24.7*

RH: Regenerative hyperplasia

*: Means statistically significant compare to the control group. $p < 0.05$

등도 및 고도 이형성증을 포함하고 있는 이형성증군에서는 1.80 ± 0.36 개, 위 선암증군에서는 1.88 ± 0.50 개가 관찰되어 평균숫자는 점차 많아졌으나 통계학적 의의는 관찰되지 않았다. 또한 대조군 중 위염군에서 관찰되는 세포당 AgNORs수는 1.53 ± 0.29 개, 그리고 재생성 증식군에서는 1.57 ± 0.34 개로서 서로 비슷하였다. 조직학적 분화도에 따라 이형성증군을 세분하여 세포당 AgNORs수를 검색한 결과, 경도 이형성증군에서는 1.79 ± 0.36 개, 중등도 이형성증군

개, 고도 이형성증군 1.87 ± 0.32 개로서 위 이형성증 정도에 따른 AgNORs수의 차이는 인정되지 않았다. 한편 재생성 증식군과 경도 이형성증군, 그리고 고도 이형성증군과 위선암증군 사이에서도 통계학적으로 의의있는 AgNORs수의 차이를 인정할 수 없었다.

3. 위 병변의 PCNA 양성세포 백분율

PCNA 양성세포 백분율은 대조군 $35.2 \pm 22.8\%$, 이형성증군 $44.1 \pm 23.4\%$, 위선암증군 $69.0 \pm 24.7\%$ 로서

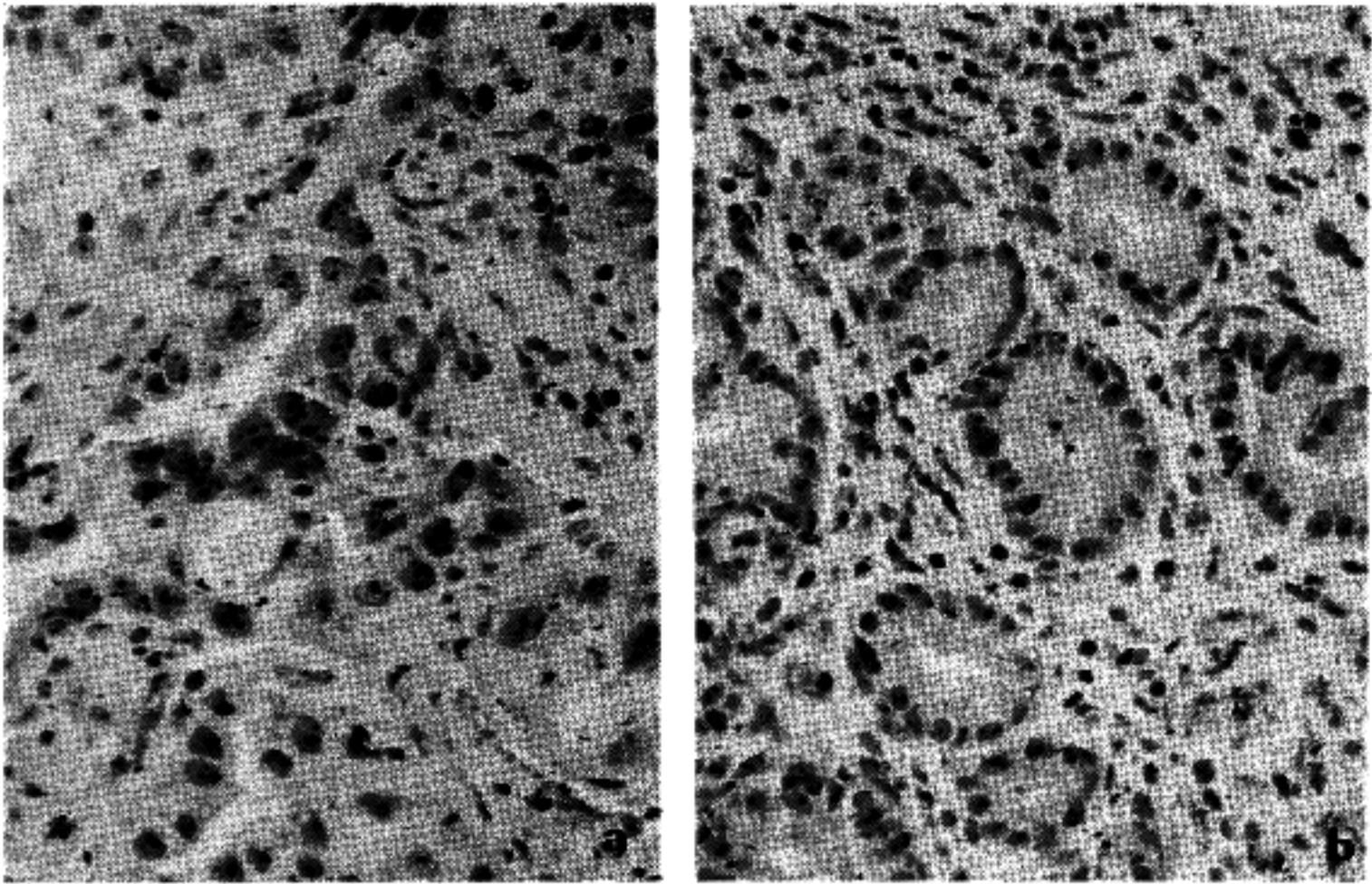


Fig. 2. Many AgNORs in adenocarcinoma(a), in contrast to one or two in regenerative hyperplasia(b).

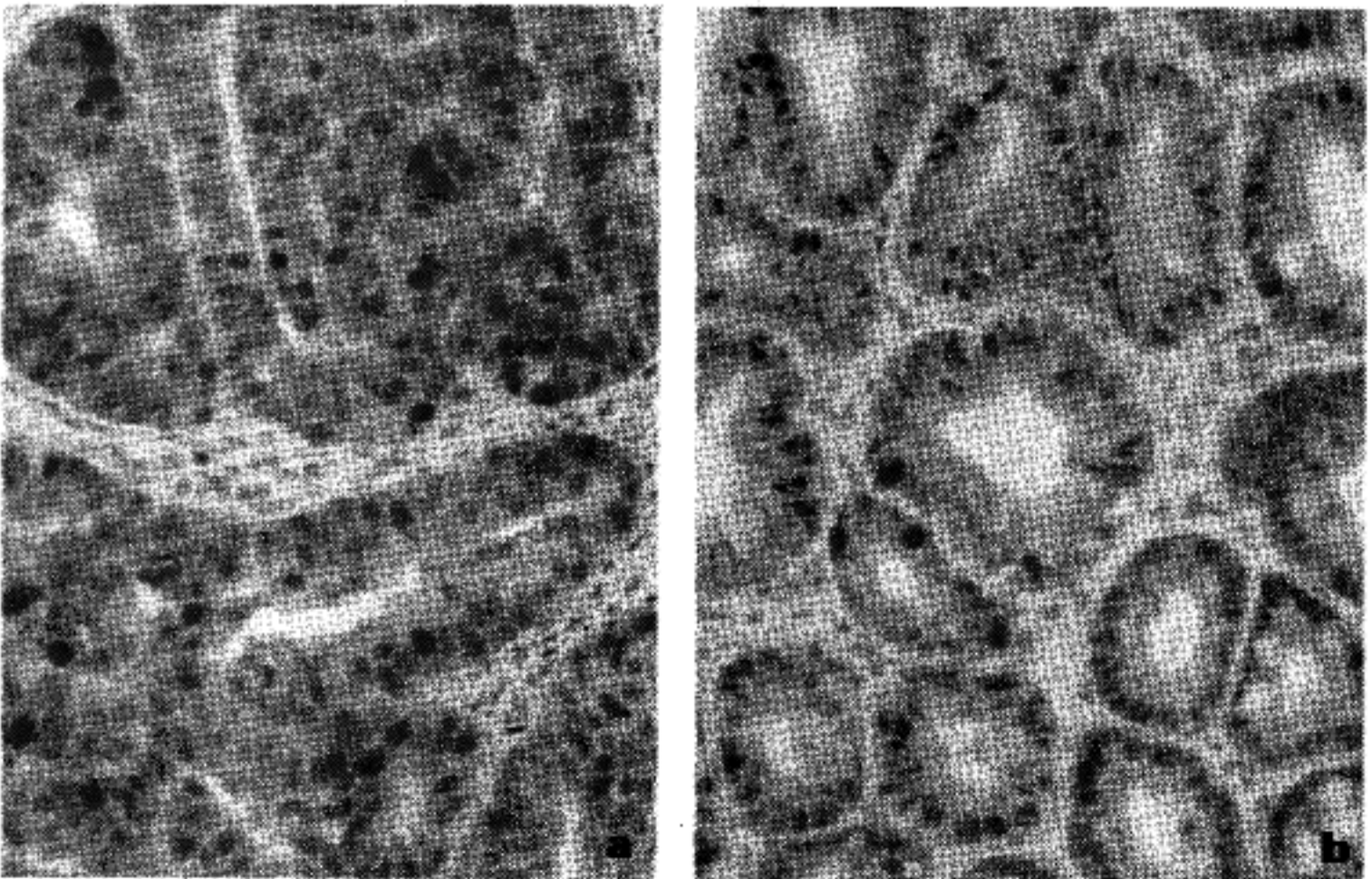


Fig. 3. Higher positivity of PCNA in adenocarcinoma (a) than in dysplastic lesion (b).

대조군, 이형성증, 위선암종 순으로 PCNA 양성세포가 많아지는 경향을 보였다. 이들 군사이의 통계학적 분석결과 대조군과 위선암종군, 이형성증과 위선암종군 사이에서 유의있는 차이가 관찰되었다($P < 0.05$). 각군을 세분하여 관찰한 PCNA 양성세포 백분율은 대조군 중 위염군에서는 $29.5 \pm 17.2\%$, 재생성 증식군에서는 $46.0 \pm 28.8\%$ 로서, 재생성 증식군에서 위염군보다 다소 높아진 경향을 보이나, 통계학적 의의는 관찰되지 않았다. 위 이형성증군을 세분하여 PCNA 양성세포 백분율을 검색한 결과 경도 이형성증 $47.8 \pm 21.1\%$, 중등도 이형성증 $38.0 \pm 16.2\%$, 고도 이형성증 $47.5 \pm 33.3\%$ 로서, 이형성증의 정도에 따른 PCNA 양성세포의 백분율은 비슷하였다. 형태학적으로 구분이 어려운 재생성 증식군과 경도 이형성증군 그리고 고도 이형성증군과 위 선암종군 사이에서도 통계학적으로 유의성 있는 PCNA 양성물의 차이가 인정되지 않았다.

고 찰

위 이형성증의 정의는 기술하는 사람마다 서로 다르나, 세포성장 과정에서 비정상적인 성숙과정을 밟는 병변(disordered growth)이라고 정의된다⁷⁾. 이는 주로 상피세포 병변에서 사용되는 병리학적 용어로서 양성병변과 악성병변 어느곳에도 속하지 않으며 임상적으로는 전암 단계로 인식되고 있다. 인체의 병변 중 이형성증이 많이 관찰되는 장소로서는 자궁경부 및 위 점막이며, 자궁경부의 이형성증은 경도, 중등도 및 고도의 이형성증으로 분류하기도 하고 상피내 암종을 포함하여 CIN I, CIN II, CIN III로 분류되어 사용되기도 한다. 위 이형성증은 세포의 분화정도에 따라 경도, 중등도 및 고도로 세분하기도 하며, grade I, II, III로 분류되기도 한다. 한편 Ming 등⁵⁾은 경도의 위 이형성증과 감별을 요하는 재생성 증식증을 grade 1으로 하고, 경도의 위 이형성증을 grade 2, 중등도를 grade 3, 그리고 고도의 위 이형성증을 grade 4로 분류하였으며, 1982년에 국제위암 연구회(ISGGC)에서는 재생성 증식증에 속하는 것을 단순 증식증(simple hyperplasia), 경도 위 이형성증에 속하는 것을 비정형 증식증(atypical hyperplasia), 중등도 및 고도 이형성증에 속하는 병변을 암종가능 병변(possible carcinoma)이라고 명명 하였으나, 아직까지는 조직학적 분화도에 따라 경도, 중등도 및 고도 위 이형성증으로 분류하는 것이 가장 많이 이용되고 있는 실정이다. 본 연구에서는 이 분류를 이용하였다^{5,8-11)}.

위 이형성증의 치료는 조기 위암이나 재생성 증식증과는 많은 차이가 있으며 예후 또한 매우 다르다고 알려져 있으므로 위 이형성증을 정확히 진단하는 것은 환자의 치료방법 및 예후를 결정하는데 매우 중요하다. 그러나 경도의 위 이형성증은 위의 재생성 증식증과 구분이 쉽지 않으며, 고도의 위 이형성증은 암종

혹은 잘 분화된 암종과 구분하기는 매우 어렵다⁵⁾. 위 이형성증의 형태학적 특징으로서는 세포 및 핵의 크기와 모양의 변화, 핵과 세포질 비의 변화, 세포 분열 증가, 세포 구축의 변화와 세포내에 함유하는 DNA 양의 증가, 세포 생존기간의 변화, 분열중인 세포 수 및 위치의 변화등으로 기술되고 있으나 단순한 hematoxylin-eosin 염색 소견만으로 구분하기는 쉽지 않아 이들을 정확히 진단하기 위하여 점액질의 분포양상, 상피세포의 증식능, 세포역학적 연구를 이용하는 방법등이 이용되고 있지만 아직까지 정확한 진단법이 제시되지는 못하고 있다⁶⁾. 본 실험에서는 위 이형성증과 유사한 조직학적 소견을 보일 수 있는 재생성 증식 및 위암의 조직표본을 CEA, AgNORs 염색 및 PCNA 염색을 이용하여 양성병변, 이형성증 및 악성 병변 간의 감별진단을 시도하였다.

CEA는 대장암 환자에서 증가되는 단백성분으로 밝혀진 후 대부분의 선암종에서 증가된다고 알려져 있으며, CEA의 면역조직화학 염색상, 정상선구조의 내강 혹은 세포질에 약하게 염색되기도 하지만, 위장관 계통의 선암종이나 유방암종 등에서 강하게 염색된다고 보고되고 있다¹²⁾. 한편 CEA 발현도가 높은 선암종은 CEA 발현도가 낮은 암종에 비해 예후가 나쁘다고 알려져 있다¹³⁾. CEA 염색성은 위 이형성증 및 위점막의 장형화생에서 양성 반응을 보인다고 보고되고 있으나, 본 연구에서는 대조군 30예 및 이형성증 28예에서 모두 음성소견을 보였으며, 위선암종 21예 중 16예에서 (76%) 중등도 이상의 양성소견을 보였다. 이러한 소견은 Horan 등¹⁴⁾이나 Berner 등¹⁵⁾ 및 다른 사람들의^{16,17)} 연구결과 이형성증에서 CEA 양성소견이 관찰된다는 점과 상이하였다. 이렇게 위 이형성증에서 CEA 염색소견이 다른 이유로서 본 연구에서는 정상 선구조의 내강 및 선상피의 외부에 인접되어 출현하는 CEA 양성과립은 음성으로 간주하였으며, 병변내 염색정도가 주위 간질조직에서 나타나는 비특이적 반응보다 강하게 염색되지 않는 경우 음성으로 판정하였기 때문이었을 것으로 사료되었다. 한편 면역 조직 화학 염색소견은 사용하는 항원의 종류, 고정방법 및 염색법에 따라 결과가 상이하게 나올 수 있다는 점도 고려해야 할 것으로 사료되었다. 그러나 본 연구결과 CEA 염색상 대조군 및 이형성증에서는 실험에 모두에서 음성 소견을 보인 반면, 암종에서는 76%의 예에서 양성을 보여 CEA 염색상 확실한 양성소견이 보인 경우 암종으로 진단이 가능하리라 생각된다.

AgNORs는 염색시약에 함유되어 있는 은 성분은 검은점 형태로 염색되는 구조물로서 핵내에 위치하며 AgNORs 수가 세포증식, 분열 또는 생물학적 악성도와 비례한다고 알려져 있으며^{18,19)}, 1986년 Ploton 등²⁰⁾에 의해 AgNORs 염색법이 개발되어 통상적인 병리표본에 많이 이용되고 있다. Weeks 등²¹⁾이나 Malusordi 등²²⁾은 직장이나 후두에서 정상상피세포

에서 보다 이형성증 및 암종으로 진행될수록 AgNORs수가 증가한다고 하였다. 본 실험성적에 의하면 대조군, 이형성증, 위 선암종으로 갈수록 세포당 AgNORs수가 증가된 경향을 보였으나 통계학적으로 의의는 없었다.

또한 위 이형성증의 정도에 따른 AgNORs수의 비교, 재생성 증식증과 경도 이형성증과의 비교 및 고도 이형성증과 위 선암종과의 비교에서는 AgNORs수의 차이가 관찰되지 않아 AgNORs염색으로 위의 병변을 감별 진단키는 어려울 것으로 사료되었다. 그리고, 일반적으로 AgNORs수를 세는데 개인 차이가 많아 의의있는 결과를 얻기가 어렵다고 한다.

PCNA는 세포주기 중 G1후기부터 S기까지에 걸쳐 합성되는 세포증식능을 나타내는 표식자이다. 또한 면역조직화학 염색을 통한 PCNA의 발현도는 종양의 증식력이나 악성도와 깊은 상관 관계가 있다고 밝혀져 있으며, 많은 악성 종양에서 악성도나 예후를 평가하는데 PCNA염색이 이용되고 있으며, 악성과 양성을 감별진단 하는데에도 이용되고 있지만²³⁻²⁶⁾ 위 이형성증과 위 선암종간의 감별진단을 위한 PCNA 연구는 접하기 어려운 실정이다. 본 연구 결과에서 각종 위병변에서 관찰되는 PCNA양성률은 대조군, 위 이형성증, 위 선암종 순으로 증가되는 경향을 보이나, 통계학적으로는 대조군과 위 이형성증군에 비하여 위 선암종에서만 증가됨을 알 수 있었다. 형태학적으로 감별이 어렵다고 알려진 재생성 증식군과 경도 위 이형성증 그리고 고도 위 이형성증군과 위 선암종군 사이에서는 통계학적으로 PCNA양성률의 의의있는 차이가 인정되지 않으므로 PCNA염색만으로 이들 군을 감별진단하기는 어려웠다.

이상의 성적 및 고찰을 종합하면 CEA염색상 대조군이나 위 이형성증에서는 모두 CEA음성 반응을 보인데 비하여 위 선암종에서는 CEA 양성 반응의 빈도가 현저히 증가했으며, AgNORs수는 대조군에 비하여 위 이형성증 및 위 선암종에서 점차 증가하였고, PCNA 양성세포의 백분율은 대조군 및 위 이형성증에 비하여 위 선암종에서 증가한 양상을 보였다. 그러나 조직학적으로 감별이 어려운 재생성 증식증과 경도 이형성증 사이를 구분할 수 있는 방법은 없었으며 고도 이형성증과 위암 사이를 구분해야할 경우에 CEA염색에 양성반응을 보일 경우 암종을 더 의심해야 할 것으로 사료되었다.

결 론

위에서 생긴 이형성증과 위염이나 재생성 증식을 보이는 위 점막과 암종을 감별하는데 도움이 될 수 있는 방법을 모색하기 위해 대조군 30예(위염 19예, 재생성 증식 11예), 이형성증 28예(경도 9예, 중등도 10예, 고도 9예) 및 위 선암종 21예를 대상으로 CEA,

AgNORs, PCNA염색을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) CEA는 대조군 및 위 이형성증에서는 모두 음성 소견을 보였으며, 선암종 21예 중 16예(76%)에서 양성소견을 보였다.

2) 평균 AgNORs수는 대조군 1.54 ± 0.30 , 위 이형성증 1.80 ± 0.36 그리고 선암종에서는 1.88 ± 0.50 로 대조군에 비하여 위 이형성증 및 선암종에서 높았으나 통계학적 의의는 없었다.

3) PCNA 양성률은 대조군 35.2%, 위 이형성증 44.1%, 위 선암종 69.0%로서 대조군 및 위 이형성증에 비해 선암종에서 통계적으로 의의있는 PCNA 양성률을 보였다.

이상의 결과를 종합하면 CEA가 위 선암종에서 양성으로 염색되는 빈도가 높음을 알 수 있어 이형성증과 위 선암종의 감별진단에 보조적인 방법으로 이용될 수 있을 것으로 사료되었다. 하지만 AgNORs는 통계학적인 의의가 없었고 PCNA는 암종에서 수의 증가는 관찰되었으나 개인적인 차이가 많은 양성률 만으로는 진단적 감별점으로 사용되기 힘들 것으로 생각되었다.

참 고 문 헌

- 1) Lansdown M, Quirke P, Dixon MF, Axon ATR, Johnston D. *High grade dysplasia of the gastric mucosa; a marker for gastric carcinoma. Gut* 1990; 31: 977-83.
- 2) Murayama H, Kikuchi M, Enjoji M, Morita N, Haraguchi Y. *Changes in gastric mucosa that antedate gastric carcinoma. Cancer* 1990; 66: 2017-26.
- 3) Saraga E, Gardiol D, Costa J. *Gastric dysplasia. A histological follow up study. Am J Surg Pathol* 1987; 11: 788-96.
- 4) Koch HK, Oehlert M, Oehlert W. *An evaluation of gastric dysplasia in the years 1986 and 1987. Path Res Pract* 1990; 186: 80-4.
- 5) Ming S, Bajtai A, Correa P, Elster K, Jarvi O, Munoz N, Nagayo T, Stemmerman G. *Gastric dysplasia. Significance and pathologic criteria. Cancer* 1984; 54: 1794-801.
- 6) 남중희, 조규혁. 이형성 위점막의 세포역학적 연구. *대한병리학회지* 1989; 23(1): 29-35.
- 7) Henson DE, Albores-saavedra J. *Pathology of incipient neoplasia. 2nd ed. Philadelphia, W B Saunders CO, 1993; 44-5.*
- 8) Nagayo T. *Histological diagnosis of biopsied gastric mucosae with special reference to that of borderline lesions. Gann Monogr* 1971; 11: 245-56.
- 9) Ming S. *Dysplasia of gastric epithelium. Front Gastrointest Res* 1979; 4: 164-72.

- 10) Cuello C, Correa P, Zarama G, Lopez J, Murray J, Gordillo G. *Histopathology of gastric dysplasia: Correlations with gastric juice chemistry. Am J Surg Pathol* 1979; 3: 491-500.
- 11) Morson BC, Sobin LH, Grundmann E, Johansen A, Nagayo T, Serck-Hanssen A. *Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. J Clin Pathol* 1980; 33: 711-21.
- 12) Tsutsumi Y, Onoda N, Misawa M, Kuroki M, Matsuoka Y. *Immunohistochemical demonstration of nonspecific cross-reacting antigen in normal and neoplastic tissues using a monoclonal antibody. Acta Pathol Jpn* 1990; 40: 85-97.
- 13) Mori M, Ambe K, Adachi Y, Yakeishi Y, Nakamura K, Hachitanda Y, Enjoji M, Sugimachi K. *Prognostic value of immunohistochemically identified CEA, SC, AFP, and S-100 protein-positive cells in gastric carcinoma. Cancer* 1988; 62: 534-40.
- 14) Horan Hand P, Simpson JF, Kuroki M, Parker R, Schlom J. *Reactivities of an anti-CEA peptide monoclonal antibody. Int J Biol Markers* 1992; 7: 1-15.
- 15) Berner A, Borner O, Marton PF, Nesland JM. *Distribution of the carcinoembryonic antigen (CEA) in gastric lesions. Immunohistochemical testing of three novel monoclonal antibodies. Histol Histopathol* 1990; 5: 199-204.
- 16) Nasierowska-Guttmejer A, Szawlowski AW. *Immunohistochemical detection of carcinoembryonic antigen (CEA) in non-cancerous and cancerous gastric mucosa. Int J Biol Markers* 1989; 4: 8-12.
- 17) Hojman D, Cenoz MC, Even L, Puzzo MA. *Gastric dysplasia: its incidence in precancerous conditions, advanced cancer and early cancer. Acta Gastroenterol Latinoam* 1988; 18: 231-48.
- 18) Crocker J, Nar P. *Nucleolar organizer regions in lymphomas. J Pathol* 1987; 151: 111-118.
- 19) Crocker J, Skilbeck N. *Nucleolar organizer regions in melanotic lesions of the skin. A quantitative study. J Clin Pathol* 1987; 14: 885-9.
- 20) Ploton D, Menager M, Jeannesson P, Himberg G, Pigeon F, Adnet JJ. *Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. J Histochem* 1986; 18: 50-6.
- 21) Weeks SC, Beroukas D, Jarvis LR, Whitehead R. *Videoimage analysis of AgNORs distribution in the normal and adenomatous colorectum. J Pathol* 1992; 166: 139-45.
- 22) Malusardi G, Oldini C, Leopardi O. *The quantitative study of nucleolar organizers (AgNORs) in the diagnosis of laryngeal dysplasias and in the assessment of the prognosis in invasive carcinoma. Acta Otorhinolaryngol Ital* 1992; 12: 3-12.
- 23) Theunissen PH, Leers MP, Bollen EC. *Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression in formalin-fixed tissue of non-small cell lung carcinoma. Histopathology* 1992; 20: 251-5.
- 24) Harper ME, Glynne-Jones E, Goddard L, Wilson DW, Matenhelia SS, Conn LG, Peeling WB, Griffiths K. *Relationship of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in prostatic carcinomas to various clinical parameters. Prostate* 1992; 20: 243-53.
- 25) Lipponen PK, Eskelinen MJ. *Cell proliferation of transitional cell bladder tumors determined by PCNA/cyclin immunostaining and its prognostic value. Br J Cancer* 1992; 66: 171-6.
- 26) Yu CC, Hall PA, Fletcher CD, Camplejohn RS, Waseem NH, Lane DP, Levison DA. *Hemangiopericytomas: the prognostic value of immunohistochemical staining with a monoclonal antibody to proliferating cell nuclear antigen (PCNA). Histopathology* 1991; 19: 29-33.