

위생검조직의 세포증식능과 절제위선암종의 병리학적 소견과의 상관관계에 관한 연구

고려대학교 의과대학 병리학교실 및 일반외과학교실*

김혜선 · 이재복* · 김세민* · 최종상 · 김한겸

The Correlation between the Proliferative Activity in Biopsied Specimen of Gastric Adenocarcinoma and the Pathologic Findings of Resected Specimen

Hye Sun Kim, M.D., Jae Bok Lee, M.D., Se Min Kim, M.D.
Jong Sang Choi, M.D. and Han Kyeom Kim, M.D.

Departments of Pathology and General Surgery, College of Medicine, Korea University

Studies on the correlation between proliferative activity of biopsied specimen and pathologic findings of resected specimen have been carried out to find the prognostic factors. To estimate the proliferative activity, 100 cases of biopsied specimen of gastric adenocarcinoma were tested for the PCNA (proliferating cell nuclear antigen) and the AgNOR (argyrophilic nucleolar organizer region) by the immunohistochemical and histochemical stainings, respectively. The resected tumors classified by histologic type, differentiation, depth of invasion, and nodal metastatic status were followed by cell cycle analysis using flow cytometry. The PCNA LI (labelling index) were higher in well or moderately differentiated tumors ($P < 0.01$) than the poorly differentiated ones and the aneuploid tumors ($P < 0.05$) more than in diploid ones. However, there were no correlations among histologic types, depth of invasion, nodal metastatic status and PCNA LI. The AgNOR counts were higher in advanced tumor than in the EGC (early gastric cancer) ($P < 0.01$). In cases with nodal metastasis, most of them showed the AgNOR counts higher than those without nodal metastasis. There were no correlations between the AgNOR counts and the DNA ploidy, histologic type, or differentiation. High PCNA LI and high AgNOR counts were shown in cases with advanced tumors ($P = 0.000$) and nodal metastasis ($P < 0.05$). No correlation was shown with the histologic type or differentiation. The results show that proliferative activity of the biopsied specimen of gastric adenocarcinoma is correlated with the differentiation and the invasion depth of resected specimen. Especially, better correlation is obtained by analyzing both the PCNA LI and the AgNOR counts than by analyzing each. (*Korean J Pathol* 1997; 31: 211~218)

Key Words: Stomach cancer, Endoscopic biopsy, PCNA, AgNOR, Flow cytometry

접 수: 1996년 8월 30일, 게재승인: 1996년 12월 13일

주 소: 서울시 성북구 안암동 5가 126-1, 우편번호 136-705

고려대학교 의과대학 병리학교실, 김혜선

*본 논문은 1995년도 고려대학교 생명과학연구소 연구비 지원으로 이루어졌음.

서 론

위암은 우리나라에서 암으로 인한 사망의 수위를 차지하고 있으며 조기위암의 경우는 5년 생존률이 90% 이상으로 보고되고 있으나, 근육층 이상 침윤한 경우에는 예후가 상당히 불량한 것으로 알려져 있다. 또한 림프절 전이 유무가 예후인자로서 중요한 역할을 하며, 광범위한 림프절 광범위 수술로 생존률을 증가시켰다는 보고도 있다.

최근에는 많은 연구들이 이상에서 기술한 침윤 정도나 림프절 전이 유무등의 예후인자 이외에도 다양한 예후인자들을 제시하고있고, 특히 악성종양에서 증식능이 임상적 예후와 상당한 연관성이 있음을 기술하고 있다^{1,2}. 종양들의 증식능 평가를 위하여서는 다양한 방법들이 사용되고 있는데^{3,4}, 가장 고전적인 방법으로 광학현미경하에서의 유사분열 수 측정으로부터 H³-thymidine이나 bromodeoxyuridine을 이용하여 증식하는 세포에 표지하는 방법⁵, 유세포 분석으로 세포내의 DNA함량을 측정하는 방법⁶과 면역조직화학염색을 이용하여 세포분열중에 증가하는 특이 단백을 검출하는 방법등이 있다. 특히 파라핀에 포매된 조직을 이용할 수 있고, 비교적 간단하게 시행할 수 있는 방법으로 PCNA^{7,8}(Proliferating Cell Nuclear Antigen)에 대한 항체⁹를 사용한 면역조직화학염색이 각광을 받고 있으며, 이외에도 AgNOR¹⁰의 수가 세포의 증식능과 연관성이 있는 것으로 보고 있다¹¹⁻¹³.

위암에서도 증식능과 예후간에 상당한 연관성이 있다는 보고가 있다². 본 연구에서는 수술전 시행한 위생검조직에서 PCNA지수와 AgNOR의 수를 측정하여 종양세포의 증식능과 기존의 병리학적 예후인자인 종양의 침윤도, 림프절 전이 및 DNA 배수성과의 연관성을 알아보려고 하였다.

실험재료 및 방법

1. 실험재료

고려대학교 안암병원에서 1994년 1월부터 12월까지 위내시경을 통해 얻어진 원발성 위선암의 생검조직중 위절제술을 시행받은 100예를 대상으로, 면역조직화학 염색을 위해서는 위생검의 파라핀 포매조직을 이용하였고, 유세포 분석을 위해서는 절제된 위암종의 신선조직을 이용하였다.

2. 실험 방법

1) PCNA:

(1) 면역 조직화학 염색; 포르말린 고정 후 파라핀에 포매된 위생검 조직을 5 μ m 두께로 잘라 xylene으로 파라핀을 제거한 다음, 100%, 95%, 70%, 50% 알코올에 단계적으로 처리하여 함수시켰다. 내인성 과산화 효소의 작용을 억제하기 위해 3% 과산화 수소를 포함한 메탄올과 반응시킨후 Tris 완충액으로 수세하고, 비특이적 항체반응을 줄이기 위해 정상 염소 혈청을 가하여 20분간 반응시켰다. 단클론성의 PCNA 일차 항체(PC10, mouse IgG, DAKO)를 1:50으로 희석해서 조직에 가한 후 1시간동안 실온에서 반응시키고 Tris 완충액으로 수세한 후, 다시 Biotin을 첨가한 2차 항체(Biotinylated rabbit antimouse immunoglobulin)와 30분간 실온에서 반응시키고 Tris 완충액으로 3회 수세하였다. 발색제로는 DAB(Diaminobenzidine)를 이용하였으며, Meyer's hematoxylin으로 핵을 대조 염색하였다.

(2) 판정; PCNA 염색은 같은 조직내에서도 다양한 염색성을 보이므로 염색성이 가장 강한 부분을 선택하여 염색 강도와 관계없이 핵이 염색된 경우만을 양성으로 간주하였다. 광학 현미경의 고배율($\times 400$) 시야에서 종양 세포 500개의 핵을 센 후, 양성인 핵의 수를 백분율로 표시하였다.

2) AgNOR:

(1) 염색; 포르말린 고정 후 파라핀 포매된 조직을 5 μ m 두께의 절편으로 만들어 xylene으로 탈파라핀시키고 알코올로 함수시킨 후, 1% 포르산 용액에 젤라틴을 2%농도로 녹인 용액과 50% 질산은 용액을 1:2로 혼합하여 만든 은콜로이드 용액을 슬라이드에 가하고 40분간 암소에서 반응시킨 다음 탈이온 증류수로 수회 수세하였다.

(2) 판정; 1000배 유침렌즈하에서 관찰하여 임의로 종양세포 100개를 선정하고, 각 세포의 핵에서 흑색 과립상으로 보이는 AgNOR의 수를 세어 기록 후 평균치를 구하였다.

3) DNA 배수성 검색:

(1) DNA 추출 및 염색; 절제된 위암종에서 채취한 신선조직을 citrate 완충액에 넣고 페트리 접시에서 메스와 가위를 이용해서 잘게 분쇄하여 세포 부유액을 만들었다. 이 부유액을 나일론망에 거른 후 Coulter 계수기를 이용하여 세포수를 ml당 2×10^6 개로 맞추었다. 정량된 세포 부유액 50 μ l를 Falcon시험관에 넣고 250 μ l의 trypsin을 가하여 10분간 반응시킨후 다시 200 μ l의 RNase를 넣고 10분간 실온에

서 반응시켰다. DNA염색을 위해서 propidium iodide 200 μ l를 가한 후 10분간 반응시켰다.

(2) 유세포 측정 및 분석; 유세포 측정은 FACScan (Beckton-Dickinson, USA)을 QC 입자(chicken erythrocyte nuclei or calf thymocyte nuclei)로 자동보정 후 Cellfit program을 이용하여 각 2만개의 세포를 분석하였다. 히스토그램 분석시, 분명한 하나의 G0/G1 극과를 가지며 DNA지수가 0.95~1.05인 경우를 이배수성으로 하였고, 이배수성 극과 이외의 G0/G1 극과를 보이는 경우를 비배수성으로 하였다.

4) 통계학적 분석:

염색결과와 병리학적 예후인자와의 통계학적 분석은 SAS program을 이용하여 Chi square를 시행하였으며, 유의성이 있는 기존 예후인자에서 PCNA지수, AgNOR 수치 및 DNA배수성의 비교는 two-tailed t-test를 이용하여 비교하였다.

결 과

1. 환자의 임상병력 및 병리학적 소견

환자의 연령분포는 31세에서 80세로 평균 55세였고, 성별은 남자 72명, 여자 28명으로 남자가 더 많았다. 조직학적 유형별로는 장형(intestinal type) 53

예, 미만형(diffuse type) 40예, 혼합형(mixed type) 7예였고, 분화정도별로는 분화가 좋거나 중등도(well 또는 moderately differentiated)인 경우가 59예, 나쁜 경우(poorly differentiated)가 41예 였으며, 지환 세포형(signet ring cell type)과 점액양(mucinous) 종양은 분화가 나쁜 쪽으로 포함시켰다.

종양의 침윤도를 기준으로 두 집단으로 나누었는데 점막과 점막하층에 국한된 경우가 20예(점막층; 5예, 점막하층; 15예), 근육층이상 침윤한 경우는 80예(근육층; 13예, 장막하층(subserosa); 2예, 장막층(serosa); 7예, 주변 지방조직층; 58예)였으며, 62예에서 림프절 전이가 관찰되었다.

2. PCNA 지수와 병리학적 소견(Table 1)

전체 PCNA 지수의 분포는 1%에서 73.6%까지 다양하였고, 평균 $36.53 \pm 17.11\%$ 이었다. 조직학적 유형별로는 각 유형간에 통계학적인 차이가 없었고, 종양의 침윤도나 림프절 전이에 따른 차이도 없었다. 그러나, 분화도에 따른 PCNA 지수는, 분화가 좋거나 중등도인 경우에 $40.54 \pm 2.17\%$, 분화가 나쁜 경우에 $30.76 \pm 2.58\%$ 로, 분화가 좋거나 중등도인 경우가 통계학적으로 유의하게 높았다($P < 0.01$).

Table 1. Correlation between clinicopathologic findings and PCNA Index

Pathologic variable	No. of case	PCNA Index(%)	P value
Depth of invasion			>0.05
EGC	20	36.58 ± 18.08	
Advanced	80	36.33 ± 13.47	
LN metastasis			>0.05
negative	38	39.11 ± 18.81	
positive	62	34.95 ± 16.08	
Histologic type			>0.05
intestinal	53	39.23 ± 2.39	
diffuse	40	32.26 ± 2.56	
mixed	7	40.43 ± 7.01	
Differentiation			<0.01
well/moderately	59	40.54 ± 2.17	
poorly	41	30.76 ± 2.58	

Table 2. Correlation between clinicopathologic findings and AgNOR count

Pathologic variable	No. of case	AgNOR count	P value
Depth of invasion			<0.01
EGC	20	5.29 ± 0.37	
Advanced	80	6.06 ± 0.38	
LN metastasis			>0.05
negative	38	5.97 ± 0.39	
positive	62	5.80 ± 0.60	
Histologic type			>0.05
intestinal	53	5.84 ± 0.07	
diffuse	40	6.00 ± 0.07	
mixed	7	5.92 ± 0.12	
Differentiation			<0.01
well/moderately	59	5.86 ± 0.52	
poorly	41	5.98 ± 0.43	

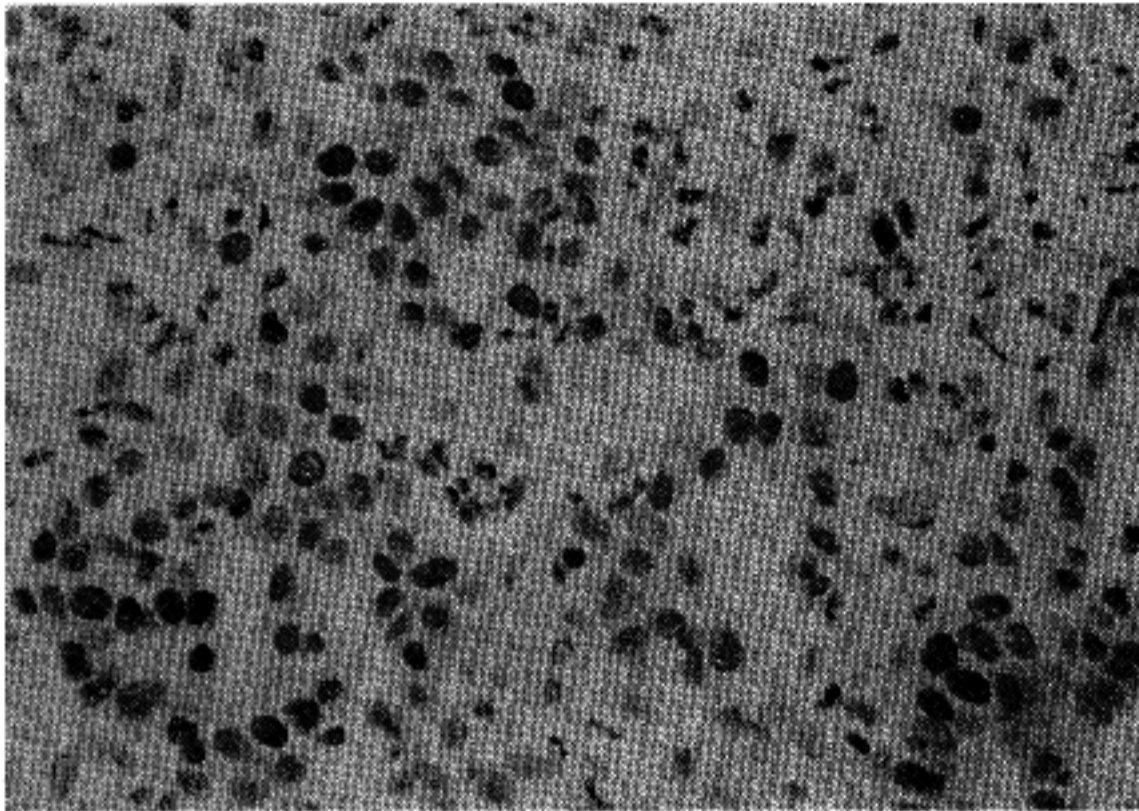


Fig. 1. Immunohistochemical staining for the PCNA on moderately differentiated adenocarcinoma of stomach showing many nuclei with brown color. ($\times 400$, ABC method)

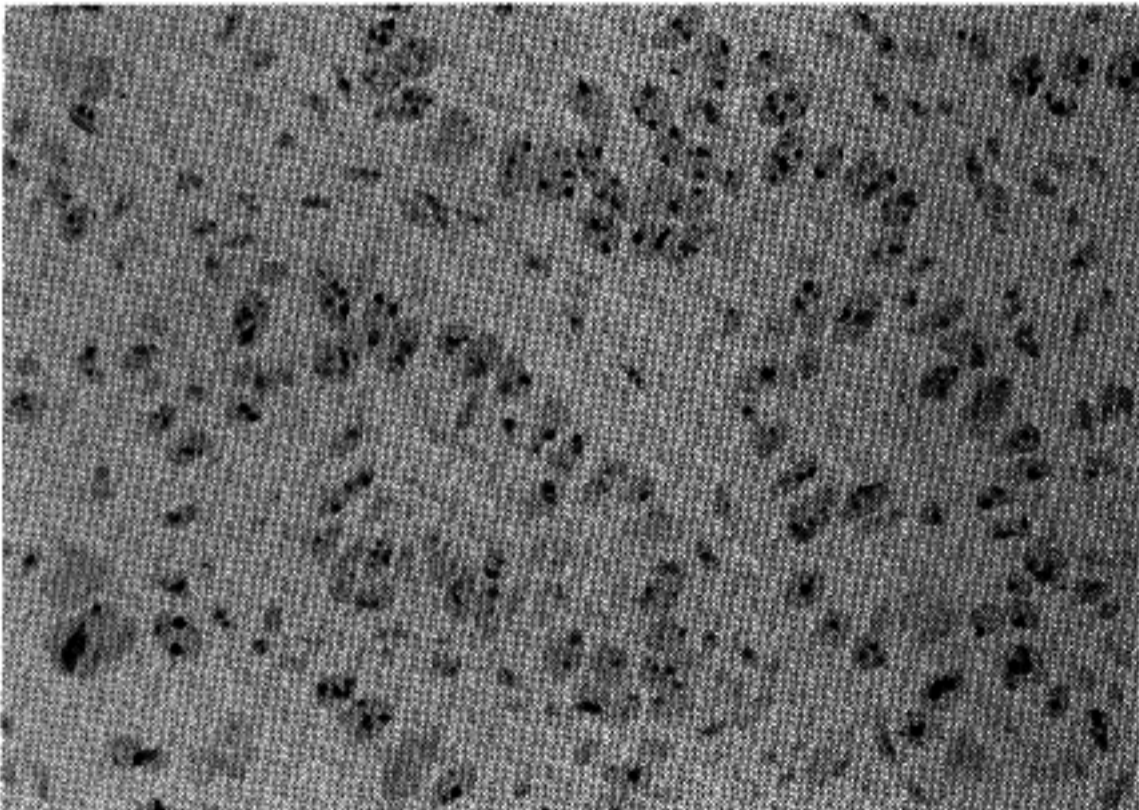


Fig. 2. AgNORs in moderately differentiated adenocarcinoma of stomach. Scattered dark brown dots within nuclei are seen. ($\times 400$)

3. AgNOR 수와 병리학적 소견(Table 2)

전체 AgNOR수의 평균은 5.91 ± 0.49 였고, 점막층 및 심막하층에 국한된 경우는 5.28 ± 0.37 개, 근육층 이상 침윤한 경우는 6.06 ± 0.38 개로 통계학적으로 유의한 차이를 보여 주었다($P < 0.01$).

그러나, 조직학적 유형, 분화도에 따른 차이는 없었고, 림프절에 전이가 있는 경우에 AgNOR수가 약

간 높았으나 통계학적인 유의성은 없었다.

4. PCNA 지수 및 AgNOR 수와 병리학적 소견 (Table 3)

PCNA 지수와 AgNOR 수를 각각 평균값을 기준으로 높은 값과 낮은 값으로 나누고 이들을 네개의 조합(고PCNA+고AgNOR, 고PCNA+저AgNOR, 저PCNA+고AgNOR, 저PCNA+저AgNOR)으로 만들어 비교하

Table 3. Correlation between clinicopathologic findings and PCNA Index+ AgNOR count

Pathologic variable	No. of case	Low AgNOR Low PCNA	Low AgNOR High PCNA	High AgNOR Low PCNA	High AgNOR High PCNA	P value
Depth of invasion						0.000
EGC	20	9(45.0%)	9(45.0%)	0	2(10.0%)	
Advanced	80	4(5.0%)	0	33(41.3%)	43(53.2%)	
LN metastasis						<0.05
negative	38	7(18.4%)	7(18.4%)	9(23.7%)	15(39.5%)	
positive	62	6(9.7%)	2(3.2%)	24(38.7%)	30(48.4%)	
Histologic type						>0.05
intestinal	53	9(17.0%)	7(15.1%)	13(24.5%)	24(45.3%)	
diffuse	40	4(10.0%)	2(5.0%)	17(42.5%)	17(42.5%)	
mixed	7	0	0	3(42.9%)	4(57.1%)	
Differentiation						>0.05
well/moderately	59	8(13.6%)	8(13.6%)	15(25.4%)	28(47.4%)	
poorly	41	5(12.2%)	1(2.4%)	18(43.9%)	17(41.5%)	

Table 4. Correlation of PCNA Index, AgNOR count and DNA ploidy

DNA Ploidy	No. of case	PCNA Index*	AgNOR count**
Aneuploid	46	39.80 ± 17.77	6.09 ± 0.39
Diploid	20	28.13 ± 17.90	6.02 ± 0.34

* P<0.05, ** P>0.05

였는데, 종양의 침윤도가 증가할 수록 고PCNA+고 AgNOR군이 통계학적으로 유의하게 증가하였으며 (P=0.000), 림프절 전이가 있는 경우에도 역시 유의하게 고PCNA+고AgNOR군이 증가하였다(P<0.05). 그러나 조직학적 유형이나 분화도와는 유의한 상관성을 보여주지 않았다.

5. PCNA 지수 및 AgNOR 수와 DNA 배수성 (Table 4)

PCNA 지수의 경우 비배수성일 때는 39.80±17.77%, 배수성일 때는 28.13±17.90%로 비배수성일 때가 배수성일 때보다 통계학적으로 유의하게 높았다(P<0.05). 그러나 AgNOR 수는 배수성일 때 6.02±0.34, 비배수성일 때 6.10±0.39로 통계학적인 차이가 없

었다.

고 안

악성 종양에서 예후를 결정하는 것은 환자의 치료방법을 결정하는 데 있어서 매우 중요하며, 따라서 오랫동안 다양한 예후인자들에 대한 연구가 이루어져 왔고, 이미 종양의 조직학적 유형이나 침윤정도, 림프절 전이 그리고 임상병기등이 다양한 악성 종양에서 예후와 관련이 있음은 잘 알려져 있다^{14,15}. 이 밖에도 세포의 증식능을 평가하는 방법으로서 오래전부터 유사분열의 숫자가 특히 육종 계통에서 악성도와 연관이 있는 것으로 여겨져 왔으나, 최근 들어서는 다양한 악성 종양에서 종양 세포의 증식 정도와 예후간에 상당한 관련성이 있음이 보고되고 있고¹, 세포의 증식능을 평가하는 다양한 방법들이 등장하고 있다^{2-6,11-13}. 그러나 근래에 이러한 방법 중 수치적인 평가가 가능하면서 파라핀에 포매된 조직을 이용할 수 있고, 방사능에 노출되지 않으며, 적은 양의 조직으로도 쉽게 세포의 증식능을 평가할 수 있는 방법으로 PCNA(proliferating cell nuclear antigen)에 대한 항체를 이용한 면역조직화학염색이 널리 이용되고 있다.

PCNA는 DNA 중합효소-β의 보조단백으로서 세포주기의 후기 G1기와 S기에 핵내에서 합성되며⁷⁻⁹,

이 단백질에 대한 단클론성 항체를 이용하면 포르말린 고정 후 파라핀에 포매된 조직에 염색하여 쉽게 결과를 판독할 수 있고^{9,16}, 이미 몇몇 악성종양에서 PCNA 지수와 예후간의 관련성이 증명되었으며¹⁷ 위선암에서도 역시 상관성이 좋은 것으로 알려지고 있다^{2,18-24}. 그러나 저자들마다 PCNA 지수와 상관성을 보여주는 변수들에는 다소 차이가 있어서, 어떤 특정한 변수가 특별히 PCNA 지수와 항상 좋은 상관성을 나타낸다고 보기는 어렵다. Inada 등²⁰은 다양한 병리학적 변수와 PCNA 지수를 비교하였는데 병기나 침윤정도, 림프절 전이, 장간막 전이등과는 상관성이 없는 반면 간 전이와 조직학적 유형별로는 통계학적 유의성이 있는 것으로 보고하였고, Mori 등¹⁹은 종양의 크기, 침윤도, 림프절 전이, 림프관 및 혈관 침범 유무, 병기등과 모두 통계학적으로 유의한 상관성을 보고하였다. Yonemura 등²³은 장간막 전이, 장막 침윤 및 DNA 배수성과의 상관성을 기술하였고, Maeda 등²⁴은 조직학적 유형을 제외한 병리학적 변수와의 상관성을 보고하였으며, Jain 등¹⁸과 Mangham 등²⁵은 병리학적 변수나 생존율과 전혀 상관성이 없다고 보고하기도 하였다. 본 연구에서는 PCNA 지수와 조직학적 유형, DNA 배수성간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였는데, 조직학적 유형별 PCNA 지수는 분화가 좋은 경우가 분화가 나쁜 경우보다 통계학적으로 유의하게 높아서 Inada 등²⁰의 보고와 일치하였고, DNA 배수성에 따른 PCNA 지수는 비배수성일 때가 배수성일 때보다 유의하게 높아서 Yonemura 등²³의 기술과 일치하였다. 이상과 같은 다양한 상관관계를 보일 수 있는 원인으로서는 여러가지가 있겠지만 조직의 고정 방법이나 시간, 서로 다른 면역조직화학 염색 방법등이 PCNA 지수에 영향을 미친다는 점¹⁸, 같은 종양내에서도 염색성이 다양하다는 점, 그리고 관찰자간의 염색 평가 차이등²⁵을 생각해 볼 수 있다. 본 연구는 특히 내시경을 통해 얻은 생검조직을 이용하였는데, 이전의 여러 연구에서 절제된 조직을 사용한 경우와는 달리 전체 종양을 대표하지 못하므로 병리학적 변수와의 상관성이 좋지 않은 것으로 생각하였다. 그러나 Yonemura 등²³과 Maeda 등²⁴도 위 생검조직을 이용하여 좋은 결과를 얻은 점으로 볼 때, 보다 일정한 결과를 얻기 위해서는 PCNA 지수를 측정하는 방법을 표준화하는 것이 중요한 문제이다.

Nucleolar organizer regions(NORs)은 핵소체와 밀접하게 관련되어있는 DNA의 분절(segments)로서 ribosomal RNA의 coding gene을 함유하고 있고 세포의 단백질 합성을 조절하는데 관여하는 것으로 알려져

있다¹⁰. 이 NORs은 argyrophilic 단백질과 연관되어 있어서 조직내에서 은염색(silver stain)으로 쉽게 볼 수가 있고, 이렇게 염색되어 보이는 것을 argyrophilic nucleolar organizer regions(AgNORs)라고 한다. AgNOR은 주로 양성 증식성 병변과 악성 병변의 감별에 효과적인 방법으로 알려져 있으나^{26,27} 여러 종양에서 세포의 증식능 평가 및 예후 결정을 위해 사용되고 있다^{11-13,28,29}. 특히 위장관의 간질 종양에서 AgNOR 수와 다른 증식능 평가 방법을 비교했을 때 비교적 좋은 상관성을 보여주었고 생존율과도 유의한 상관성을 나타내었으나^{28,30} 본 연구에서와 같은 위선암에서 병리학적 변수들과 AgNOR 수간의 상관성을 규명한 논문은 거의 없었다. Kajeki 등²⁹은 종양의 크기나 침윤도, 조직학적 유형에 따른 AgNOR 수는 차이가 없으나 림프절 전이와 림프관 및 혈관 침범과는 통계학적으로 유의하게 차이가 있다고 하였고, 종양의 크기가 작거나 침윤정도가 낮아도 AgNOR 수가 증가함에 따라 림프절 전이의 가능성이 증가한다고 보고하였다. 그러나, 본 연구에서는 종양의 침윤정도에 따라서는 침윤정도가 깊을수록 AgNOR 수가 유의하게 증가하였으나 조직학적 유형이나, 분화도등과는 상관성이 없었고 림프절 전이가 있는 경우가 없는 경우보다 약간 높은 AgNOR 수치를 보여주었으나 통계학적인 차이는 없어서 Kajeki 등²⁹의 결과와는 차이가 있었다. 또한 DNA 배수성에 따라서도 유의한 차이는 없었다. 이상의 결과로 생검조직에서 얻어진 AgNOR 수치로 종양의 침윤 정도를 예측할 수 있으리라 여겨지지만, 본 연구와 Kajeki 등²⁹의 연구가 모두 AgNOR 수치만을 고려하였고 따라서 AgNOR의 다형성(pleomorphism)이나 크기, 그리고 각 세포당 AgNOR수의 분포를 함께 고려하지 않았기 때문에 이에 대한 형태 계측학적 분석이 추가된다면 더 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 결과를 종합해보면, 위선암에서 세포의 증식능은 기존의 병리학적 예후인자인 종양의 침윤도, 림프절 전이등과 관련이 있으며, 따라서 PCNA 지수와 AgNOR 수치가 모두 예후 판정에 도움을 줄 수 있다고 여겨진다. 특히 PCNA와 AgNOR을 동시에 시행하였을 때 더 좋은 결과를 보여주었으므로 한가지 방법만을 사용하기 보다는 두가지 이상의 방법을 함께 사용함으로써 좀 더 정확한 예후를 추정할 수 있을것이라 사료된다.

결 론

위생검조직에서 세포의 증식능을 측정하여 절제 위에서의 병리조직학적 변수 및 DNA배수성과의 관계를 알아보려고 100예의 위선암의 생검조직을 대상으로 파라핀 포매된 조직을 이용하여 PCNA에 대한 면역조직화학 염색과 AgNOR에 대한 염색을 시행 후, 병리조직학적 변수 및 DNA 배수성과의 상관관계를 분석한 결과는 다음과 같다.

1) PCNA 지수는 조직학적 유형, 종양의 침윤도 및 림프절 전이에 따라서는 차이가 없었으나, 종양의 분화가 중등도 이상인 경우가 분화가 나쁜 경우보다 통계학적으로 유의하게 높았다.

2) AgNOR 수치는 조직학적 유형과 분화도에 따라서는 차이를 보이지 않았으나, 림프절 전이가 있는 경우가 없는 경우보다 약간 높았고 종양의 침윤도가 증가할수록 통계학적으로 유의하게 증가하였다.

3) PCNA 지수와 AgNOR 수를 함께 분석하였을 때는 종양의 침윤도가 증가 할수록, 그리고 림프절 전이가 있는 경우에, 고PCNA+고AgNOR 군이 통계학적으로 유의하게 증가하였다.

4) DNA 배수성에 따라서는, PCNA 지수는 비배수성에서 유의하게 높았으나 AgNOR 수치는 배수성과 비배수성간에 차이가 없었다.

결론적으로 PCNA 지수와 AgNOR 수는 이미 예후와의 상관성이 입증된 다양한 병리학적 변수와 유의한 상관성을 가지므로 이들도 역시 예후인자로 활용이 가능하고, 생검조직만으로도 세포의 증식능 평가가 가능하므로 위절제 이전에 종양의 침윤도나 림프절 전이를 어느정도 예측하여 환자의 치료방침을 결정하는 데 도움을 줄 수 있으리라고 사료되며, 특히 PCNA와 AgNOR을 함께 시행하는 것이 더 좋은 결과를 얻을 수 있는 것으로 나타났다.

참 고 문 헌

- Meyer JS. Cell kinetic measurements of human tumors. *Hum Pathol* 1982; 13: 874-877.
- Takeji Y, Maehara Y, Adachi Y, et al. Proliferative activity as a prognostic factor in Borrmann type 4 gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1994; 69: 749-53.
- Woosly JT. Measuring cellproliferation. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 555-7.
- Hall PA, Levison DA. Review: Assessment of cell proliferation in histological material. *J Clin Pathol* 1990; 43: 184-92.
- Lloveras B, Edgerton S, Thor AD. Evaluation of invitro bromodeoxyuridine labeling of breast carcinoma with the use of a commercial kit. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 41-7.
- Yonemura Y, Sugiyama K, Fujimura T, et al. Correlation of DNA ploidy and proliferative activity in human gastric cancer. *Cancer* 1988; 62: 1497-502.
- Mathews MB, Bernstein RM, Franza BR Jr, Garrels JI. Identity of the proliferation cell nuclear antigen and cyclin. *Nature* 1984; 309: 374-6.
- Bravo R, Frank R, Bluncell PA, Macdonald-Bravo H. Cyclin/PCNA is the auxillary protein of DNA polymerase- δ . *Nature* 1987; 326: 515-20.
- Ogata K, Kurki P, Celis JE, Nakamura RM, Tan EM. Monoclonal antibodies to a nuclear protein(PCNA/Cyclin) associated with DNA replication. *Exp Cell Res* 1987; 168: 475-86.
- Walker RA. The histopathological evaluation of nuclear organizer region proteins. *Histopathol* 1988; 12: 221-3.
- Raymond WA, Leong AS-Y. Nucleolar organizer regions relate to growth fractions in human breast carcinoma. *Hum Pathol* 1989; 20: 741-6.
- Trere D, Pession A, Derenzini M. The silver-stained proteins of interphasic nucleolar organizer region as a parameter of cell duplication rate. *Exp Cell Res* 1989; 184: 131-7.
- Derenzini M, Pession A, Trere D. Quantity of nucleolar silver-stained proteins is related to proliferating activity in cancer cells. *Lab Invest* 1990; 63: 137-40.
- Ronan SG, Das Gupta TK. Histologic prognostic indicators in cutaneous malignant melanoma. *Sem Oncol* 1988; 15: 558-65.
- Tsujimoto M, Aozasa K, Ueda T, Morimura Y, Komatsubara Y, Doi T. Multivariate analysis for histologic prognostic factors in soft tissue sarcomas. *Cancer* 1988; 62: 994-8.
- Garcia RL, Coltrera MD, Gown AM. Analysis of proliferative grade using anti PCNA/cyclin in fixed, embedded tissue. *Am J Pathol* 1989; 134: 733-9.
- Robbins BA, De la Vega D, Ogata K, Tan EM, Nakamura RM. Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen in solid human malignancies. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 841-5.
- Jain S, Filipe MI, Hall PA, Waseem N, Lane DP, Levison DA. Prognostic value of proliferating cell

- nuclear antigen in gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 1991; 44: 655-9.
19. Mori M, Kakeji Y, Adachi Y, et al. The prognostic significance of proliferation cell nuclear antigen in clinical gastric cancer. *Surgery* 1993; 113: 683-90.
 20. Indana T, Imura J, Ichikawa A, Ogata Y, Shimamura K. Proliferative activity of gastric cancer assessed by immunostainign for proliferating nuclear antigen. *J Surg Oncol* 1993; 54: 146-52.
 21. Yonemura Y, Ohoyama S, Kimura H, et al. The expression of proliferative associated nuclear antigen p105 in gastric carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 2523-8.
 22. Rosa JC, Mendes R, Filipe MI, Morris RW. Measurement of cell proliferation in gastric carcinoma: comparative analysis of Ki-67 and proliferative cell nuclear antigen(PCNA). *Histochem J* 1992; 24: 93-101.
 23. Yonemura Y, Kimura H, Fushida S, et al. Analysis of proliferative activity using antiproliferating cell nuclear antigen antibody in gastric cancer tissue specimens obtained by endoscopic biopsy. *Cancer* 1993; 71: 2448-53.
 24. Maeda K, Chung YS, Onoda M, et al. Proliferating cell nuclear antigen labeling index of preoperative biopsy specimen in gastric carcinoma with special reference to prognosis. *Cancer* 1994; 73: 528-33.
 25. Mangham DC, Rowlands DC, Newbold KM, Reynolds GM, Fielding JWL, Hallissey MT. Expression of proliferating cell nuclear antigen(PCNA) in gastric carcinoma: no evidence for prognostic value. *J Clin Pathol* 1994; 47: 473-4.
 26. Suarez V, Newman J, Hiley C, Crocker J, Collins M. The value of NOR numbers in neoplastic and non-neoplastic epithelium of the stomach. *Histopathol* 1989; 14: 61-6.
 27. Seven R, Mercan S, Özarmağan S, Titiz I, Savci N, Doğan Ö. Nucleolar organizing regions in the oerated rat stomach: relationship to metaplasia, dysplasia and carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80: 57-9.
 28. Yu CC-W, Fletcher CDM, Newnab PL, Goodlad JR, Burton JC, Levison DA. A comparison of proliferating cell nuclear antigen(PCNA) immunostaining, nucleolar organizer region(AgNOR) staining, and histological grading in gastrointestinal stromal tumours. *J Pathol* 1992; 166: 147-52.
 29. Kakeji Y, Koregana D, Tsujitani S, Haraguchi M, Maehara Y, Keizo S. Predictive value of Ki-67 and argyrophilic nucleolar organizer region stainign for lymph node metastasis in gastric cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 3503-6.
 30. 장희진, 김덕환, 팽성숙등. 위장관 간질 종양에서 세포의 증식능과 종양의 예후와의 상관성에 관한 연구. *대한병리학회지* 1995; 29: 152-69.
-