

자궁경부상피종양의 진행과 Vimentin 발현도의 상관관계

조선대학교 의과대학 병리학교실

임 성 철 · 기 근 홍 · 박 현 종

Relationship between Vimentin Expression and Progression of Uterine Cervix Epithelial Neoplasms

Sung Chul Lim, Keun Hong Kee, and Hyun Jong Park

Department of Pathology, Chosun University College of Medicine, Kwangju 501-140, Korea

Vimentin is an intermediate filament protein normally expressed in mesenchymal cells, but the evidence of the aberrant expression of vimentin in epithelial cancer cells suggests that the vimentin expression might be related to local invasiveness and metastatic potential. There have been a few previous studies on the vimentin expression in human cervical carcinogenesis using *in vivo* and *in vitro* models. We examined the immunohistochemical vimentin expression in various squamous epithelial neoplasms of the uterine cervix, including the cervical intraepithelial neoplasia group (n=25), the microinvasive squamous cell carcinoma group (n=15), the invasive squamous cell carcinoma group (n=15) and the metastatic squamous cell carcinoma group (n=8). Vimentin positivity was significantly higher in the invasive than in the intraepithelial group, and in the cases with lymph node metastasis than in those without metastasis, suggesting a relationship between the vimentin expression and progression of the uterine cervical epithelial tumors. (**Korean J Pathol 1998; 32: 663~669**)

Key Words: Uterine cervix, Squamous cell carcinoma, Vimentin, Tumor progression, Metastasis

서 론

한국 여성에서 발생하는 악성 종양 중에서 자궁 경부암은 그 발생 빈도가 가장 높아 30.3~36.9%를 차지하고 있으며, 미국, 영국 등 선진국보다 훨씬 높다.¹ 각종 암의 발생, 진행, 전이 또는 소멸 과정에 중요한 결정인자로 여러 가지 인자들의 복합적인 상호 작용이 관련된 것으로 보고되지만 이들의 정확한 기전은 아직 충분히 밝혀지지 않은 실정이다. 이 중에서도 암의 진행 및 전이 과정은 많은 연구가 이루어져 여러 가지 단서들을 제공해 주고 있으나, 의문을 모두 해결하기에는 아직 역부족이다. Vimentin은 섬유모세포 등과 같은 간엽 기

원의 세포에서 정상적으로 발현되는 중간형 세사 (intermediate filament)인데^{2,3} 몇몇 *in vitro* 연구^{4,5} 결과 상피세포에서도 발현됨이 증명된 바 있으며, 이는 형질 전환의 정도와 상관성이 있어 유방암 세포주의 경우 침습성이 강한 세포주는 vimentin을 발현하는 반면, 비침습성 세포주는 발현하지 않음이 관찰되었다.⁶⁻⁸ Gilles 등^{9,10}은 1994년에 인형 유두종 바이러스에 감염된 자궁 경부암 세포주를 이용한 *in vitro* 연구에서 vimentin 발현도와 종양 세포의 침습성 간의 관련성을 보고한 바 있으며, 그 후 1996년에 *in vivo* 연구를 통하여 종양 세포 내에서의 vimentin의 발현 유무가 종양의 침습성 성장 유무를 파악할 수 있는 유용한 표지자로 사용될 수 있음을 제안하였다.¹¹ 이에 저자는 자궁 경부의 종양성 병변을 저등급 및 고등급 편평상피내 병변군, 미소 침습성 편평 세포 암종군, 침습성 편평 세포 암종군 및 전이성 편평 세포 암종군으로 나누어 이들을 대상으로 vimentin의 발현 유무, 발현 양상 및 발현 정도를 비교

접 수: 1997년 11월 6일, 게재승인: 1998년 7월 7일

주 소: 광주시 동구 서석동 588, 우편번호 501-140

조선대학교 부속병원 해부병리과, 임성철

ISSN : 0379-1149

분석하여 종양의 진행과정과 vimentin 발현간의 관계를 조사하고 종양의 분화도에 따른 차이도를 분석하고자 하였다.

연구재료 및 방법

1. 연구 재료

1) **증례 선정:** 본 연구에 사용된 재료는 1985년부터 1997년 3월까지 본 대학교 부속병원 해부병리과에서 진단된 절제 또는 원추생검된 자궁경부종양 환자 중 조직의 보관상태가 양호하고, 광학현미경 검색결과 연구 목적에 부합되는 증례를 선정하여 Bethesda 분류법 (TBS)¹²상 저등급 편평상피내 병변 (low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL; CIN I)에 해당되는 10예, 고등급 편평상피내 병변 (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL; CIN II & III)에 해당되는 15예, 미소 침습성 편평세포암종 (종양세포 침습깊이 5 mm 이하 기준) 15예, 침습성 편평세포암종 15예 및 침습성 자궁경부암이 국소 림프절에 전이된 전이성 편평세포암종 8예를 택하여, 자궁 근종 등으로 인하여 자궁적출술을 시행한 정상 자궁 경부 소견을 보이는 5예의 대조군과 비교 관찰하였다. 이 중 전이성 암종군의 원발 병소인 자궁 경부의 침습성 암조직은 침습성 편평세포암종군 15예에 포함시켰다.

2) **실험 시약:** 면역조직화학적 검사에 사용된 1차 항체는 mouse anti-vimentin (V9, DAKO), monoclonal mouse anti-human factor VIII-related antigen (F8/86, DAKO), monoclonal mouse anti-human macrophage, CD68 (KP1, DAKO) 및 monoclonal mouse anti-human cytokeratin (MNF116, DAKO)을 이용하였으며, 2차 항체는 LSAB kit (DAKO)를, 발색제는 AEC kit (DAKO)를 이용하였다. 또한 factor VIII-RA에 대한 염색을 위한 trypsin은 DAKO사의 제품을 이용하였으며, vimentin의 항원성을 살리기 위한 전처리 용액으로는 TUF (target unmasking fluid, Monosan)를 이용하였다.

2. 연구 방법

1) **광학현미경적 검사:** 관찰 대상이 된 조직들은 10% 중성 포르말린에 충분히 고정된 다음, 파라핀 포매에 의해 4~5 μ m 두께의 절편으로 제작하여 hematoxylin-eosin 이중 염색을 실시하였고, 자궁경부병변을 콘딜로마, CIN I, CIN II, CIN II, 미소 침습성 암, 침습성 암 및 전이성 암으로 나누고, Bethesda 분류법에서와 같이 콘딜로마와 CIN I을 저등급 SIL로, CIN II와 III를 고등급 SIL로 분류하였다. 그리고 이들의 분화도를 각 화성인 경우 고도 분화형, 비각화성인 경우 중등도 분화형으로 재분류한 후 면역조직화학적 검사를 시행할 파라핀괴를 선택하였다.

2) **면역조직화학적 검사:** 일반 광학현미경 검경 후 선택된 파라핀괴를 찾아, 이를 각각 4 μ m로 박절하여

탈 파라핀과 함수 과정을 거친 후 vimentin, factor VIII-RA, CD68 및 cytokeratin에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하였다. Vimentin에 대한 염색은 조직의 항원성을 살리기 위하여 조직을 탈 파라핀 및 함수 과정을 거친 다음 PelcoTM3440 laboratory microwave oven (Ted Pella, Inc.)을 98°C로 맞춘 후 5분간 가열된 TUF 용액에 담구어 10분간 가열한 후 오븐에서 꺼내어 20분간 실온에 방치시킨 후 통상적인 면역조직화학적 염색법에 따라 염색을 시행하였으며, factor VIII-RA에 대한 염색은 조직을 trypsin으로 4분간 전처리한 후 통상적인 방법으로 염색을 시행하였다.

3) **면역조직화학적 검사의 염색도 판정:** Vimentin에 대한 염색은 세포질 내에 반응을 보이는 경우를 양성 반응으로 판정하였는데, 이들 양성 반응 세포들이 상피 세포인가를 확인하기 위하여 조직을 연속 절편을 제작하여 의심스러운 세포들이 혈관 내피 세포나 macrophage가 아니라 상피 세포임을 factor VIII-RA 음성, CD68 음성 및 cytokeratin 양성 발현으로 각각 증명하였다. 또한 양성 반응을 보이는 세포의 비율에 따라 이를 반정량화하였는데 즉, 상피 내에 양성 반응세포가 존재하지 않으면 0, 25% 이하의 세포가 양성 반응을 보이면 1+, 26% 이상의 세포가 양성 반응을 보이면 2+으로 등급화하였다.

4) **통계학적 분석:** Vimentin에 대한 염색 반응 정도가 각 실험군 간에 어떠한 유의한 차이를 보이고 있는가를 파악키 위해 통계학적 분석을 실시하였는데, 고등급 편평상피내 병변군과 미소 침습성 암종군 간의 관계 비교 및 침습성 암종군과 비 침습성 병변간의 관계 분석에는 χ^2 -test를 시행하였고, 미소 침습성 암종군과 침습성 암종군 간의 관계 파악, vimentin 염색 등급과 전이의 상관 관계 및 세포의 분화도에 따른 상관 관계 파악에는 Fisher exact test를 시행하였으며, 신뢰한계 (p value)는 0.05 이하로 판정하였다.

결 과

1. 면역조직화학적 검사

1) **각 실험군별 vimentin 염색 등급 비교:** 각 실험군별로 병변내에서 관찰되는 vimentin 양성세포의 백분율을 비교 관찰해본 결과 정상 대조군 및 저등급 편평상피내 병변군은 vimentin에 양성 반응을 보이는 상피 세포가 전혀 존재하지 않았고 (vimentin 염색 등급: 0) (Fig. 1A), 고등급 편평상피내 병변군은 33% (5/15)에서 1+ 양성 반응을 보인 반면, 67% (10/15)에는 양성 반응 세포가 존재하지 않았다 (Fig. 1B). 미소 침습성 암종군의 경우 vimentin에 전혀 염색이 되지 않는 등급 0인 예는 한 예도 없었으나 (0%), 등급 1+인 예는 87% (13/15), 2+인 예는 13% (2/15)였다 (Fig. 2A). 그리고 침습성 암종군의 경우 염색 등급 0인 예는 한 예도 없었고, 등급 1+인 예는 67% (10/15), 등급 2+인 예는

33% (5/15) 였으며 (Fig. 2B), 이들 침습성 암종군 중 주변 림프절에 전이가 초래된 전이성 림프절에 대한 검 색 결과 등급 0인 예는 50% (4/8) (Fig. 3A), 등급 1- 인 예는 50% (4/8)이었고 (Fig. 3B), 등급 2+인 예는 한 예도 없었다.

실험군을 비 침습성군 (non-invasive group)과 침습성 군 (invasive group; 미소 침습성 암종군 포함)으로 대별 하여 비교 분석해 본 결과 침습성군은 비 침습성군에 비하여 vimentin 염색도가 통계적으로 유의하게 높았다 ($p < 0.001$). 그리고 이를 세분하여 고등급 편평 상피내

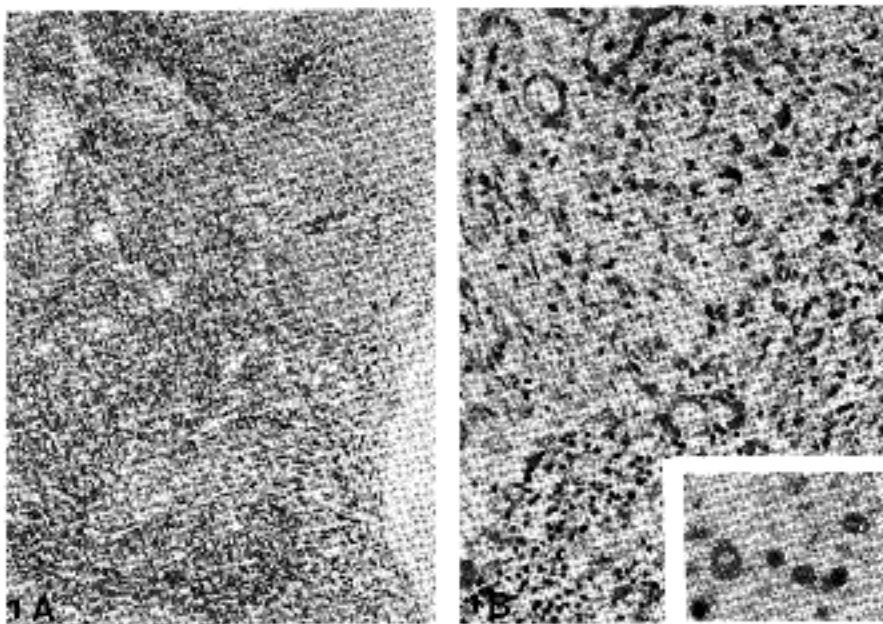


Fig. 1A. Negative staining (staining grade 0) for vimentin in low grade squamous intra-epithelial lesion group. 1B. Staining grade 1+ for vimentin in high grade squamous intra-epithelial lesion group. Note the perinuclear staining (inset). ABC method counterstained by hematoxylin.

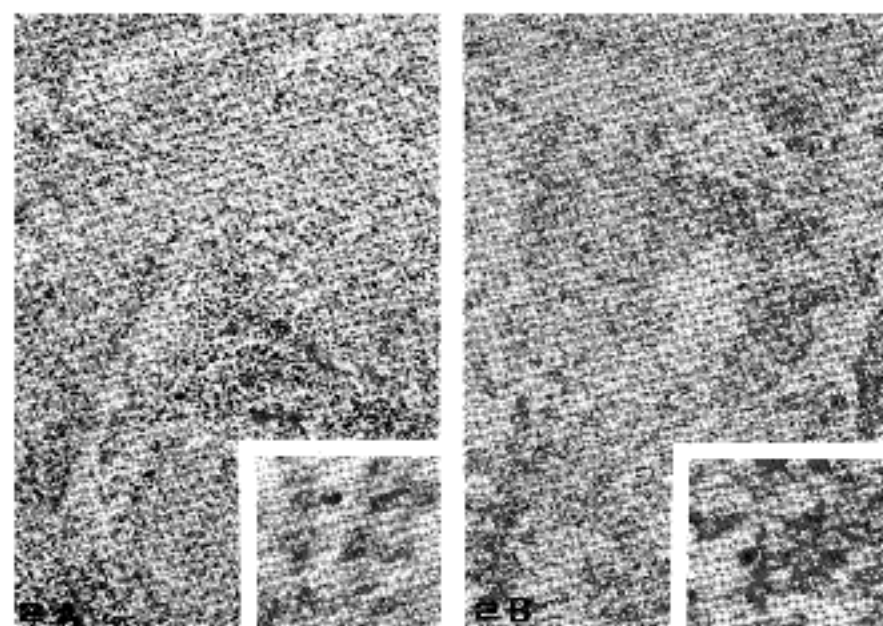


Fig. 2A. Staining grade 1+ for vimentin in microinvasive squamous cell carcinoma group. Note the diffuse cytoplasmic staining (inset). 2B. Staining grade 2- for vimentin in invasive squamous cell carcinoma group. Note the diffuse cytoplasmic staining and the decrement of perinuclear and increment of subplasmalemmal staining (inset). ABC method counterstained by hematoxylin.

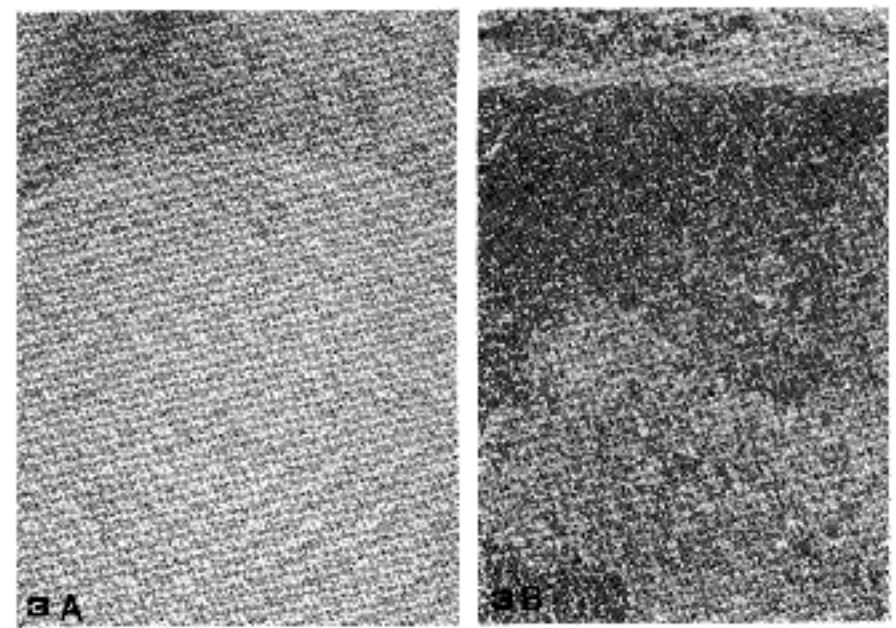


Fig. 3A. Negative staining (staining grade 0) for vimentin in metastatic well differentiated squamous cell carcinoma. 3B. Staining grade 1+ for vimentin in metastatic poorly differentiated squamous cell carcinoma. ABC method counter stained by hematoxylin.

Table 1. Proportion of cells reacting with antibody to vimentin and statistical analysis of the interrelations between tumor invasiveness and vimentin staining grades (Chi-square test), and tumor metastasis and staining grades in invasive squamous cell carcinoma cases (Fisher exact test)

Staining grade \ Group	Proportion of cells reacting to vimentin			
	0	1+	2+	Total
Control	5(100)	0	0	5
LSIL	10(100)	0	0	10
HSIL	10(67)	5(33)	0	15
MISCC	0	13(87)	2(13)	15
SCC	0	10(67)	5(33)	15
MSCC	4(50)	4(50)	0	8
Non-invasive	25	5	0	
Invasive	0	23	7	$p < 0.001$
HSIL	10	5	0	
MISCC	0	13	2	$p < 0.001$
LN(-)		7	0	
LN(+)		3	5	$p < 0.05$

LSIL: low grade squamous intraepithelial lesion, HSIL: high grade squamous intraepithelial lesion, MISCC: microinvasive squamous cell carcinoma, SCC: invasive squamous cell carcinoma, MSCC: metastatic squamous cell carcinoma, (): percentage of cases reacting to vimentin, 0: no staining is present in the epithelium, 1+: up to 25% of epithelial cells react positively, 2+: more than 25% of epithelial cells react positively, LN(-): lymph node metastasis group, LN(): no lymph node metastasis group

병변군과 미소 침습성 암종군 간의 vimentin 염색 등급을 비교하면 미소 침습성 암종군의 경우에서 vimentin 염색도가 통계적으로 유의하게 높았다 ($p < 0.001$) (Table 1). 그러나 미소 침습성 암종군과 침윤성 암종군 간의 vimentin 염색 등급 차이는 통계적으로 유의하지 못하였다 ($p > 0.05$).

2) 각 실험군별 vimentin 염색 양상 비교 분석: 염색 양상을 면밀히 비교 분석해 보면 편평상피내 병변군에서 관찰되는 양성 발현세포는 핵막 주변에 과립상 또는 진한 균질상으로 염색소견을 보였으며, 이들 간에는 서로 연결없이 낱개의 세포로서 흩어져 있었으나 (Fig. 1B), 미소 침습성 암종군의 경우는 전술한 바와 같은 양성 세포 뿐만 아니라 세포질 내에 고르게 분포된 과립상의 염색 소견을 보이는 세포들이 관찰되었는데 이들은 대개 약한 염색 강도를 보였고, 인접 세포들과 함께 관 상으로 배열되어 있었다 (Fig. 2A). 한편, 침습성 및 전이성 암종군에서 관찰되는 양성 세포들은 대부분 판상 배열을 보이고 있었으며 더욱 더 강한 염색 강도를 지녔고, 주로 세포질 내 양성 반응을 보였는데, 핵막 주변에서는 그 강도가 약해진 반면 세포막 근처에서는 더욱 강해지는 소견을 나타냈다 (Fig. 2B). 또한 종양의 분화도에 따른 vimentin 염색 양상은 분화도가 떨어질수록 염색 강도가 증가되고 핵막주변 양성 염색 또는 중심세포질 양성 염색세포의 빈도가 증가되는 소견을 보였다.

3) 원발병소와 전이병소의 비교분석: 침윤성 암종 중에서 원발 병소의 vimentin 염색 등급이 2+인 5예에서는 모두 주변 림프절에 전이가 초래되어 있었다. 그러나, 원발 병소의 vimentin 염색 등급이 1+인 경우는 총 10예 중에서 3예만이 주변 림프절 전이를 초래하였다. 따라서, 원발 병소의 vimentin 염색 등급이 2+인 침습성 암종은 이보다 염색 등급이 낮은 암종에 비해 주변 림프절 전이율이 Table 1과 같이 유의하게 높았다 ($p < 0.05$). 림프절의 전이성 암종의 경우 vimentin 염색 정도는 1+ (4예) 및 0 (4예)이었고, 염색 등급 1+인 예들의 원발 병소의 염색 등급은 2+ (3예) 및 1+ (1예)이었고, 염색 등급 0인 예들의 원발 병소의 염색 등급은 2+ (2예) 및 1+ (2예)로서, 원발 병소와 전이 병소의 vimentin 염색 등급 간의 상관관계는 통계학적으로

의의가 없었다 (Table 2).

4) 종양세포의 분화도에 따른 vimentin 발현정도 분석: 침습성 암종군의 원발 병소 중에서 vimentin 염색 등급과 세포 분화도 간의 상관 관계를 분석해 보면 염색 등급 1+인 10예 중 2예는 중등도 분화 (moderately differentiated)를 보였으나, 나머지 8예는 고도 분화 (well differentiated)를 보인 반면, 염색 등급 2+인 5예의 경우 4예는 중등도 분화를 보였으나, 나머지 1예는 고도 분화를 보여 종양의 분화도가 떨어질수록 vimentin 발현도가 유의하게 높음을 알 수 있었다 ($p < 0.001$). 한편, 전이성 병소의 세포 분화도와 vimentin 염색 등급을 비교해보면 등급 1+인 4예는 모두 중등도 분화를 보였으며, 등급 0인 4예 중 3예는 고도 분화를 보였으나, 1예는 중등도 분화를 보여 전이성 병소도 원발 병소와 마찬가지로 종양의 분화도가 떨어질수록 vimentin 발현도가 높은 경향은 있으나, Table 3과 같이 통계학적 유의성은 없었다 ($p > 0.05$) (Fig. 3).

고 찰

진핵세포 (eukaryotic cell)의 경우 미세소관 (microtubule), 미세섬유 (microfilament) 및 중간 섬유 (intermediate filament)는 세포골격 (cytoskeleton)의 중요한 구성 성분이다.¹³ 이 중에서 중간 섬유는 전자 현미경으로 관찰하여 보면 7~11 nm 크기의 원섬유로서 독특한 생화학적 및 면역학적 특성을 갖고 있다.¹⁴⁻¹⁸ 가령, 상피 세포의 경우 keratin이라는 중간 섬유가 특징적인 반면, 근육 세포의 경우 desmin이라는 형태의 중간 섬유가 주된 구성 성분으로 특징지어져 있다. 그리고 섬유모세포의 경우 vimentin이라는 중간 섬유 단백질이 존재한다. 따라서 이들 중간 섬유의 특이적 분포는 기원 세포를 동정하는데 사용되어 왔으며, keratin은 상피 세포 및 암종에서, vimentin은 간엽 세포, 악성 림프종 및 육종에서 발현되었다.^{14,19-21} 이후 연구가 거듭될수록 *in vitro* 상피 세포에서도 vimentin은 발현됨이 관찰되어져 이를 *in vitro* 배양에 의해 초래된 이상 발현 (aberrant expres-

Table 2. Interrelation of the staining grades between the primary and the metastatic lesion

Staining grade, primary lesion	Staining grade, metastatic lesion			P value
	0	1+	2+	
0	0	2	2	>0.05
1+	0	1	3	
2+	0	0	0	

Table 3. Statistical analysis of the interrelations between tumor cell differentiation and vimentin staining grades of the primary and the metastatic lesions in invasive squamous cell carcinoma group (Fisher exact test)

Staining grade	Primary ^a		Metastatic ^b	
	1+	2+	0	1+
W/D	8	1	3	0
M/D	2	4	1	4

^a: p value < 0.001, ^b: p value > 0.05, W/D: well differentiated, M/D: moderately differentiated

sion)으로 생각해왔다.^{4,5} 그러나 얼마후 고품성 상피 세포 종양은 그것이 원발성이든 전이성이든 관계없이 keratin 중간 섬유만을 함유하고 있으나, 이들 세포가 복수나 늑막액 속에 존재하면 vimentin을 발현할 수 있음을 알게 되어 vimentin 획득이 종양의 전이능이나 공격성과 관련이 있을 것으로 추정하기에 이르렀다.²² Raymond와 Leong^{23,24}은 그 후 유방 종괴에서의 vimentin의 발현은 예후의 표지자가 될 수 있을 것이라는 제안을 하였고, Sommers등⁶ 및 Thompson등⁷도 매우 침윤성이 강한 유방암 세포주는 vimentin을 발현하는 반면, 비침윤성 유방암 세포주는 이를 발현하지 않음을 보고하였다. 이로써 상피 세포의 vimentin 발현은 *in vitro* 배양에 의한 이상 발현이라기 보다는 세포 변형 (transformation)의 정도와 상관 관계가 있음이 시사되었다. 암종의 keratin과 vimentin의 동시 발현에 관한 연구는 유방 이외에도 신장, 자궁내막, 갑상선, 폐, 난소, 타액선, 부신 및 전립선 기원의 암종에 관하여 활발하게 진행되어 오고 있으며,²⁵⁻²⁷ 1994년에 Gilles등^{9,10}은 처음으로 자궁 경부암 세포주를 대상으로 연구를 시행하여 human papillomavirus type 33 (HPV-33)이 유전자 감염 (transfect)되었거나, HPV-33 및 ras 종양유전자가 유전자 감염된 자궁 경부암 세포주의 경우 vimentin 발현과 종양 세포의 침습성 간의 상관 관계가 있음을 보고하였다. 신장, 갑상선, 난소 및 폐 등의 암종에 관한 몇몇 *in vivo* 관찰은 상피세포의 vimentin 발현이 종양의 전진과 관련되리라는 생각을 뒷받침해 주지만 종양성 전환, 침습성 성장, 전이 등과의 연계성을 정확하게 파악하는데는 상당한 한계가 있다.²⁸ 이에 저자는 몇 단계의 정확한 과정을 거쳐 진행되며, 이들 각각을 정확하게 조직학적으로 구별할 수 있는 것으로 그동안 잘 알려진 자궁 경부암을 대상으로 종양의 진행, 침습성 성장 및 전이율 등과 vimentin 발현 간의 관계를 파악하고자 연구를 시행하였다. 연구 대상을 TBS 분류법¹²에 따라 저등급 및 고등급 편평 상피내 병변군, 미소 침습성 및 침습성 암종군, 전이성 및 비 전이성 암종군 그리고, 전이성 암종군의 경우 원발 병소와 전이 병소로 각각 나누어 이들의 vimentin 발현 양상을 검토하였는데 미소 침습성 암종군은 고등급 편평 상피내 병변군에 비하여 유의하게 높은 염색도를 보였으나, 미소 침습성 암종군과 침습성 암종군 간의 염색 등급은 유의한 차이가 없었다. 그리고 이들 실험군을 비 침습성군과 침습성 암종군으로 재분류하여 비교 분석해 본 결과 침습성 암종군은 비 침습성군에 비하여 vimentin 염색 등급이 통계적으로 유의하게 높았다. 따라서 vimentin 염색 등급이 자궁경부 편평 상피 종양의 침습성 성장의 지표가 될 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 고등급 편평 상피내 병변군의 경우에서도 vimentin이 발현되므로 Gilles등¹¹이 주장한대로 vimentin 발현 유무만으로 종양의 침습성 여부를 결정하는 것은 문제가 있을 것으로 여겨진다.

또한, 각각의 비교 대상군 별로 vimentin의 세포질내

분포 위치를 비교 분석해본 결과 저등급 및 고등급 편평상피내 병변군에서 관찰되는 양성 발현세포의 경우 핵막 주변에 과립상 혹은 진한 균질상으로 염색상을 보였으며, 이들은 주로 서로 연결없이 날개로 흩어져 있었으나, 미소 침습성 암종군에서는 전술된 바와 같은 양성 세포뿐만 아니라 세포질내에 고른 분포를 보이는 과립상의 염색상을 보이는 세포들이 관찰되었는데 이들은 대개 약한 염색 강도를 보이며 인접 세포들과 판상 배열을 보이는 경향이 있었다. 그러나 침습성 암종군에서 관찰되는 양성 세포들은 대부분이 판상 배열을 보일 뿐만 아니라 더욱 강한 염색 강도를 지녔고, 주로 세포질내 양성 반응을 보였는데 핵막 주변에서는 그 강도가 약해지는 반면 세포막 근처에서는 더욱 강해지는 소견을 보였다. Georgatos등²⁹에 의하면 조류의 적혈구를 이용한 연구를 통하여 명확한 두 개의 vimentin 부착 부위가 존재함을 밝혀 냈는데 그중 하나는 원형질막에 있고, 또다른 하나는 핵막에 있다. 그리고 ¹²⁵I를 부착시킨 vimentin을 이용한 관찰을 통하여 세포내 vimentin 섬유의 형성은 특이한 순서에 의하여 일어난다는 사실을 알게 되었다. 즉, 처음에는 핵막 표면에 짧은 10 nm 크기의 막대 (rod)모양의 원섬유 (fibril)가 형성된 후 이들이 점차 길어지고 양이 증가하면서 세포질을 채우다가 충분한 양에 도달하면 원형질막에 부착하게 된다고 한다. 따라서 본 연구에서 관찰된 결과를 분석해 보면 상피성 종양이 진행하면서 vimentin이 생성되고 재배치된다고 가정할 수 있으나, 이들 간의 선후 관계를 파악하기에는 본 연구 결과로서는 불충분하였다. 원발 병소와 전이 병소간의 vimentin 발현을 비교해 보면 전이성 병소의 vimentin 염색 정도는 일부 동일한 예를 제외하고는 대부분 원발성 병소의 그것에 비하여 떨어졌으며, 반 수의 경우는 아예 염색이 되지 않았다. 이를 토대로 종양의 vimentin 획득은 침습성 획득과 관련이 있어 vimentin의 양이 많을수록 전이될 확률이 높아지나, 일단 전이소에 종양 세포가 도달된 후 다시 고품성 성장을 하면서 vimentin 생성능이 감소 또는 소실됨을 추정할 수 있다.

Raymond와 Leong²⁴은 유방 종괴를 대상으로 한 연구에서 분화가 좋은 저등급 암종의 경우 양성 상피의 경우와 유사하게 vimentin이 핵 주변에 주로 분포하고, 인접 세포질에는 소량만이 분포되는 반면, 고등급 (grade III)암종의 경우 vimentin의 핵 주변 분포가 상실되고 세포질 내에 미만성으로 분포되거나, 종종 뚜렷한 핵 주변 및 원형질막하 분포가 관찰되었다고 하였다. 그러나 Heatley등²⁸의 경우는 이런 관측과는 다르게 세포내 vimentin의 위치가 양성 및 악성 유방 종괴의 감별에 진단적 가치가 없다고 보고하였다. 본 연구에서는 침습성 자궁경부암종의 분화도가 나쁜 경우 vimentin 발현율이 유의하게 높았고, 발현양상은 핵막 주변 양성염색 또는 중심 세포질 양성염색 세포의 빈도가 증가하는 추세를 보였다. 이는 Gould³⁰의 연구에 따르면 분화가 나

쁜 상피성 종양에서 미성숙 vimentin의 존재는 이 종양이 역분화 (dedifferentiation)했음을 시사한다는 가설과 일치된다.

자궁경부암종에서는 각화성 암종이 오히려 치료에 반응하지 않아 예후가 나쁜 경향이 있다. 따라서 분화도와 vimentin 발현도의 관계는 예후에 관련시키기 어려우나, 침습성 암종 및 림프절 전이가 있는 예에서 높게 나타난 vimentin 발현을 볼 때, vimentin이 자궁경부암종의 한 예후인자의 가치를 가질 가능성이 충분히 있으며, 임상적 응용을 위해서는 추적 결과를 동반한 좀 더 많은 예의 연구가 필요하리라 사료된다.

결 론

저자는 자궁경부조직을 이용하여 종양의 고등급화, 침습성 성장, 전이 유무 및 종양 세포의 분화도에 따라 상피 세포 내의 vimentin 발현 유무, 발현 강도 및 발현 양상에 어떠한 변화가 초래되는지를 파악하고자 자궁경부병변을 콘딜로마, CIN I, CIN II, CIN II, 미소 침습성 암, 침습성 암 및 전이성 암으로 나누고, Bethesda 분류법에서와 같이 콘딜로마와 CIN I을 저등급 SIL로, CIN II 와 III를 고등급 SIL로 분류하여 대조군과 비교 관찰 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 편평상피내 병변군의 vimentin 발현은 주로 핵막 주변 염색을 보이며, 날개의 세포로 흩어져 염색되는 경향을 보였다.

2) 침습성 암종군 (미소 침습성 암종군 포함)은 vimentin 발현이 고른 세포질내 염색상을 보이거나, 핵막 주변의 염색 강도가 약화되거나 오히려 세포막근처의 염색 강도가 증가되는 양상을 보였으며, 양성 반응 세포들이 관상으로 배열되는 경향을 보였다.

3) 침습성 암종군은 침습전 단계 종양군에 비해 vimentin 염색 등급이 유의하게 높았다 ($p < 0.001$).

4) 원발 병소의 vimentin 염색 등급이 2+인 침습성 암종은 이보다 염색 등급이 낮은 암종에 비하여 주변 림프절 전이를 많이 하였다 ($p < 0.05$).

5) 종양의 분화도가 떨어질수록 vimentin 생성능의 증가가 유의하게 관찰되었다 ($p < 0.001$).

이상의 결과를 종합해 보면, vimentin 발현 유무만으로 종양의 침습성 성장 여부를 결정지을 수는 없지만, vimentin 염색 등급은 침습성 및 분화도와 유의한 상관관계가 있었으며, 자궁경부암종의 유용한 예후인자로서의 가능성이 있다고 판단되었다.

참 고 문 헌

1. 대한병리학회. 병리학. 제 3판. 서울: 고문사, 1997; 893-900.
2. Leader M, Collins M, Patel J, Henry K. Vimentin: an evaluation of its role as a tumor marker. *Histopathology* 1987; 11: 63-72.

3. Osborn M, Debus E, Weber K. Monoclonal antibodies specific for vimentin. *Eur J Cell Biol* 1984; 34: 137-43.
4. Franke WW, Schmid E, Winter S, Osborn M, Weber K. Widespread occurrence of intermediate-sized filaments of the vimentin-type in cultured cells from diverse vertebrates. *Exp Cell Res* 1979; 123: 25-46.
5. Virtanen I, Lehto VP, Lehtonen E, et al. Expression of intermediate filaments in cultured cells. *J Cell Biol* 1981; 50: 45-63.
6. Sommers CL, Walker-Jones D, Heckford SE, et al. Vimentin rather than keratin expression in some hormone-independent breast cancer cell lines and in oncogene-transformed mammary epithelial cells. *Cancer Res* 1989; 49: 4258-63.
7. Thompson EW, Paik S, Brunner N, et al. Association of increased basement membrane invasiveness with absence of estrogen receptor and expression of vimentin in human breast cancer cell lines. *J Cell Physiol* 1992; 150: 534-44.
8. Sommers CL, Byers SW, Thompson EW, Torri J, Gelmann EP. Differentiation state and invasiveness of human breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 31: 325-35.
9. Gilles C, Piette J, Peter W, Fusenig NE, Foidart JM. Differentiation ability and oncogenic potential of HPV-33- and HPV-33+*ras*-transfected keratinocytes. *Int J Cancer* 1994; 58: 847-54.
10. Gilles C, Polette M, Piette J, Birembaut P, Foidart JM. Epithelial- to- mesenchymal transition in HPV-33-transfected cervical keratinocytes is associated with increased invasiveness and expression of gelatinase A. *Int J Cancer* 1994; 59: 661-6.
11. Gilles C, Polette M, Piette J, et al. Vimentin expression in cervical carcinomas: association with invasive and migratory potential. *J Pathol* 1996; 180: 175-80.
12. National Cancer Institute Workshop. The Revised Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Acta Cytol* 1993; 37: 115-24.
13. Lazarides E. Intermediate filaments as mechanical integrators of cellular space. *Nature* 1980; 283: 249-56.
14. Osborn M, Weber K. Tumor diagnosis by intermediate filament typing. A novel tool for surgical pathology. *Lab Invest* 1983; 48: 372-94.
15. Miettinen M, Lehto VP, Virtanen I. Antibodies to intermediate filament proteins in the diagnosis and classification of human tumors. *Ultrastruct Pathol* 1984; 7: 83-107.
16. Steinert PM, Jones JCR, Goldman RD. Intermediate filaments. *J Cell Biol* 1984; 99: 22-7.
17. Bolen JW, McNutt MA. Cytoskeletal intermediate filaments; Practical applications of interfilament analysis. *Ultrastruct Pathol* 1987; 11: 175-89.
18. Nagel RB. Intermediate filaments; A review of the basic

- biology. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 4-16.
19. Altmannsberger M, Osborn M, Schauer A, Weber K. Antibodies to different intermediate filament proteins. *Lab Invest* 1981; 45: 427-34.
 20. Domagala W, Lubinski J, Weber K, Osborn M. Intermediate filament typing of tumor cells in fine needle aspirates by means of monoclonal antibodies. *Acta Cytol* 1986; 30: 214-24.
 21. Lehto VP, Miettinen M, Virtanen I. Antibodies to intermediate filaments in surgical pathology. *Arch Geschwulst Forsch* 1986; 56: 286-93.
 22. Ramaeker FCS, Hagg D, Kant A, Moesker O, Jap PHK, Vooijs GP. Coexpression of keratin- and vimentin-type intermediate filaments in human metastatic carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 2618-22.
 23. Raymond WA, Leong AS-Y. Co-expression of cytokeratin and vimentin intermediate filament proteins in benign and neoplastic breast epithelium. *J Pathol* 1989; 157: 299-306.
 24. Raymond WA, Leong AS-Y. Vimentin- A new prognostic parameter in breast carcinoma? *J Pathol* 1989; 158: 107-14.
 25. Azumi N, Battifora H. The distribution of vimentin and keratin in epithelial and nonepithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1987; 188: 286-96.
 26. Gatter KC, Dunnill MS, Van Muijen GNP, Mason DY. Human lung tumors may coexpress different classes of intermediate filaments. *J Clin Pathol* 1986; 39: 950-4.
 27. Iyer PV, Leong AS-Y. Poorly differentiated squamous cell carcinomas of the skin can express vimentin. *J Cutan Pathol* 1992; 19: 34-9.
 28. Heatley M, Whiteside C, Maxwell P, Toner P. Vimentin in benign and malignant breast epithelium. *J Clin Pathol* 1993; 46: 441-5.
 29. Georgatos SD, Blobel G. Two distinct attachment sites for vimentin along the plasma membrane and the nuclear envelope in avian erythrocytes: A basis for a vectorial assembly of intermediate filaments. *J Cell Biol* 1987; 105: 105-15.
 30. Gould VE. Histogenesis and differentiation: A re-evaluation of these concepts as criteria for the classification of tumors. *Hum Pathol* 1986; 17: 212-4.
-