

## 위 용종과 위 선암 조직내 Carcinoembryonic Antigen에 대한 면역화학적 비교 연구

이화여자대학교 의과대학 병리학교실

한 운 섭

= ABSTRACT =

### The Comparative Immunohistochemical Study of Carcinoembryonic Antigen (CEA) by Immunoperoxidase Method Between Polyps and Adenocarcinoma of the Stomach

Woon Sup Han, M.D.

*Department of Pathology, College of Medicine, Ewha Womans University*

For the study of relationship between gastric polyps and gastric carcinoma, the tissue carcinoembryonic antigen, so called tumor marker, was investigated by immunoperoxidase method with paraffin embedded block in the gastric epithelial polyps and adenocarcinoma. The representative lesions of the hyperplastic polyps ( 6 cases), adenomatous polyps ( 5 cases), and adenocarcinoma ( 6 cases) consisting of pyloro-cardiac cell type, intestinal cell type and mucous cell type, were selected.

The following results were obtained.

- 1) The reactions of tissue CEA in the adenocarcinoma were more strong than those of gastric hyperplastic and adenomatous polyps.
- 2) The CEA of adenomatous polyps was demonstrated within the cytoplasm of glands and along the glandular luminal border, while the hyperplastic polyps showed CEA only along the luminal border of the gland in weak positive reaction.
- 3) The adenocarcinoma showed the CEA in the stroma around the cancer cells and within the glandular lumens of the cancer tissue as well as the cytoplasm of the cancer cells and glandular luminal border.
- 4) Among the adenocarcinomas of the stomach, the pyloro-cardiac cell and mucous cell types demonstrated more strong positive reaction for CEA than that of intestinal cell type.

## 서 론

위 (stomach)에서 발생하는 상피성 용종 ( polyp ) 은 비교적 그 발생이 드물지만 위암과 관련이 있다는 점에서 중요한 의를 지닌 병변이다. 이러한 위용종 (gastric polyp) 이 위암과 밀접한 연관을 갖고 있다는 연구들이 많다.<sup>1)2)3)</sup> 이에 대한 가능성을 요약하면 첫째 위용종에서 세포의 비전형 ( atypism ) 변화와 흔히 상피암과 같은 세포변화가 관찰된다는 점, 둘째 용종의 크기와 수가 상피암으로 될 가능성과 서로 비례된다는 점, 셋째 위용종을 가진 위에서 용종의 발생부위와 다른 위부위에서도 자주 위암이 발생된다는 점이다. 1965년 Gold 및 Freedman<sup>4)5)</sup>에 의해 carcinoembryonic antigen ( CEA ) 이 발견되었으며 이는 수용성 당 단백질로서 직장 및 대장암, 태아의 장관, 간 및 췌장의 추출물에서 발견되고 직장 및 대장암 환자의 혈청에서 CEA가 관찰된다고 하였다. CEA가 발견된 초기에는 이물질이 대장 및 직장암에서만 관찰되는 특이한 것으로 직장암과 대장암의 진단에 가치가 있다고 알려졌다. 그러나 현재는 CEA가 대장암뿐 아니라 췌장, 위 기관지 및 유방암환자의 혈청과 조직에서도 발견되어 CEA가 직장 및 대장암에 진단적인 가치가 있다고 할 수가 없다. CEA가 어떤 특이한 암에 대한 진단적인 가치는 없다고 하나 암과 전암병변의 일반적인 진단에 도움이 될만한 물질이라는 연구가 많다.<sup>7)8)</sup> 따라서 면역화학적 방법을 이용하여 위용종과 위선암에서 CEA의 분포와 정도를 관찰함으로써 위용종이 위암과 어떠한 관계를 갖고 있는지 알기 위하여 본 연구를 시행하였다. 특히 위선암 중 각 조직학적 유형에 따른 CEA 분포를 보고 위용종 중 증식성 용종과 선종성 용종에서 CEA의 분포 및 그 정도를 검색함으로써 어느 유형이 보다더 위선암과 연관되는 특성을 지닌 것인가를 알아보려고 하였다.

### 연구재료 및 방법

#### 1) 연구재료

연구재료로는 수술로 적출된 위조직 중 Mulligan 및 Rember<sup>9)</sup>의 분류로 유분분부 세포형 ( Pylorocardiac cell type ) 위암 2례, 장세포형 ( Intestinal cell type ) 위암 2례, 점액세포형 ( Mucous cell type ) 위암 2례와 위용종 ( gastric polyp ) 을 의심하여 적출생검된 26례의 조직 중 전형적인 증식성 용종 ( Hyperplastic polyp ) 을 나타낸 6례, 선종성 용종 ( Adenomatous polyp ) 5례를 대상으로 하였다.

#### 2) 연구방법

##### (1) 일반적 병리조직학적 관찰

생검 혹은 적출된 조직을 10% 중성 포르마린에 고정 후 탈수하여 파라핀에 포매하고 4 $\mu$ 두께로 박절하여 통상적인 hematoxylin - eosin 염색을 시행하여 광학현미경적 관찰을 하였다.

(2) 조직내 Carcinoembryonic antigen ( CEA ) 에 대한 immunoperoxidase 염색

파라핀에 포매된 조직을 4~5 $\mu$ 두께로 박절하여 55°C ~ 60°C의 건조기내에서 30분간 건조시킨 다음 파라핀을 제거하고 PAP ( peroxidase anti - peroxidase ) 염색 ( DAKO KIT<sub>TM</sub> K506, Denmark ) 을 시행하였다. PAP 염색 방법은 우선 내인성 peroxidase 활성을 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>로 비활성화 시키고 정상돼지혈청으로 조직내 단백질의 비특이성 결합을 억제시킨후 CEA 표적항원에 대한 연결항체 ( link antibody ) 를 반응시킨다음 PAP 복합체를 부가하였다. 이후 aminoethylcarbazole ( AEC ) 과 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>의 복합체를 첨가하여 산화되어 나타나는 적색침전물에 의한 CEA의 존재를 음성(-), 경도(+), 중등도(##), 및 고도(###)로 구분하여 적색침전물 유무와 그 발색농도에 따라 임의로 정하였다.

### 연구 성적

#### 1) 위 증식성 용종내 CEA 소견

위에 발생된 증식성 용종중에서 PAP 염색소견상 CEA는 6례 중 2례에서만 선강내 경도의 양성 반응을 나타냈으며 모든예에서 선세포의 선강면에서 경도의 양성반응을 보였다. 그러나 선세포질내와 선과선사이의 간질조직내에서는 CEA 존재를 확인할 수 없었다 ( Table 1, Fig. 1 ).

#### 2) 위 선종성 용종내 CEA 소견

위에서 생긴 선종성 용종은 증식성 용종과 달리 선세포의 세포질내에서 경도의 PAP 양성반응을 나타내어 세포질에 CEA의 존재를 알 수 있었다. 선세포의 선

**Table 1.** The Results of PAP Reaction for CEA in Hyperplastic Polyp of the Stomach

Case No.	1	2	3	4	5	6
Gland lumen	+	-	-	+	-	-
luminal border	+	#	+	+	+	+
cytoplasm	-	-	-	-	-	-
Stroma	-	-	-	-	-	-

- : Negative, + : Mild, # : Moderate  
 PAP: Peroxidase anti-peroxidase,  
 CEA: Carcinoembryonic antigen

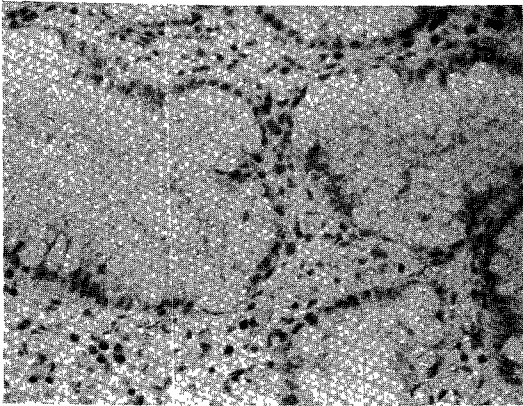


Fig. 1. Findings of hyperplastic polyp of the stomach with mild degree of CEA positivity along the luminal border of the glands. (Immunoperoxidase staining, 200x).

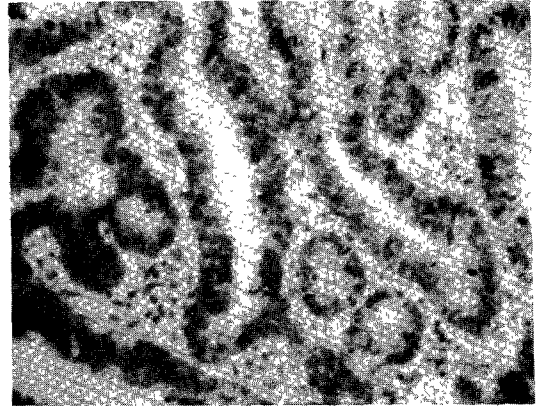


Fig. 2. The adenomatous polyp of the stomach showed CEA positivity in the cytoplasm and luminal border of the atypical glands (Immunoperoxidase staining, 200x).

강면에서 경도의 PAP 양성반응을 보여 소량의 CEA가 존재하는 것을 알 수 있었고 증식성 용종과 유사하게 선강내나 간질조직에서는 CEA음성을 나타내었다(Table 2 Fig. 2).

### 3) 위 선암내 CEA 소견

위 선암은 유분분부 세포선암, 장세포선암 및 점액세

Table 2. The Results of PAP Reaction for CEA in Adenomatous Polyp of the Stomach

Case No.	1	2	3	4	5
Gland lumen	-	-	-	-	-
luminal border	#	+	+	+	+
cytoplasm	+	+	+	+	+
Stroma	-	-	-	-	-

- : Negative, + : Mild, # : Moderate  
 PAP : Peroxidase anti-peroxidase,  
 CEA : Carcinoembryonic antigen

Table 3. The Results of PAP Reaction for CEA in Gastric Carcinoma

Types	Case No.	Location	Gland			Stroma
			lumen	luminal border	cytoplasm	
Pylorocardiac-cell	1		#	#	##	#
	2		#	#	##	#
Intestinal cell	1		+	##	+	+
	2		+	##	+	+
Mucous cell	1		+	##	##	#
	2		+	##	##	#

+: Mild, #: Moderate, ##: Severe  
 PAP : Peroxidase anti-peroxidase, CEA : Carcinoembryonic antigen

포 선암으로 조직학적 분류를 하였다.

### (1) 유분분부세포 선암

유분분부세포 선암에서는 선강, 선내면 선세포질 및 간질조직의 모든 부위에서 CEA가 관찰되었으며 부위에 따라 정도의 차이가 있었다. 선암조직중 모든 선암에서 균일하게 CEA가 관찰되지는 않았고 선암의 선크기가 적고 간질조직침투가 강한곳에서 즉 종양의 경계면에서 강한 반응을 보였다 (Table 3, Fig. 3).

### (2) 장세포 선암

장세포 선암 역시 선강, 선내면 선세포질 및 간질조직에서 CEA 존재가 관찰되었으나 선내면에서 가장 강하게 CEA가 나타났고 그외의 부위에서는 경한 반응을 보였다 (Table 3, Fig. 4).

### (3) 점액세포 선암

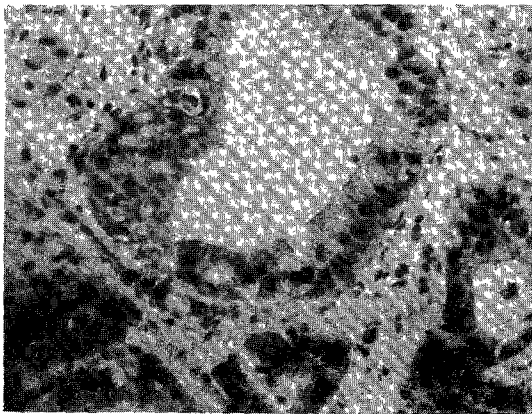
점액세포 선암에서는 다른 유형의 선암과 마찬가지로 모든 부위에서 CEA 양성반응을 보였으나 특징적인 것은 선암세포질내에서 강한 CEA 양성 반응이 나

**Table 4.** The Comparative Results of PAP reaction for CEA Between Gastric Polyps and Gastric Carcinoma

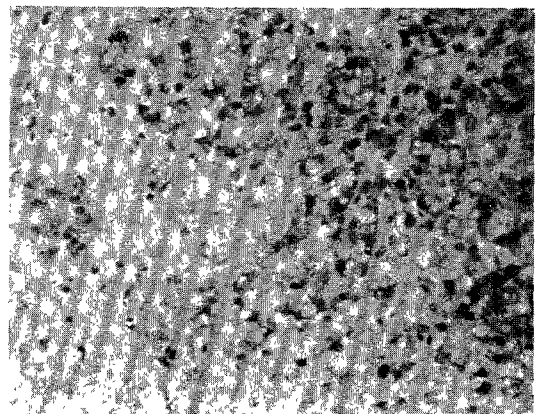
Lesions	Location	Gland			Stroma
		lumen	luminal border	cytoplasm	
Hyperplastic polyp		—	+	—	—
Adenomatous polyp		—	+	+	—
	Pyloro - cardiac cell type	‡	‡	‡	‡
Carcinoma	Intestinal	+	‡	+	+
	Mucous cell type	+	‡	‡	‡

—: Negative, +: Mild, ‡: Moderate, ‡: Severe

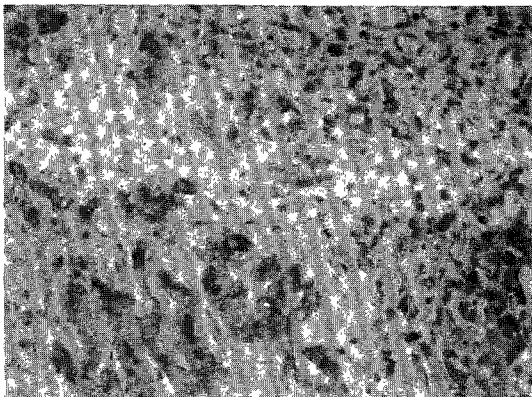
PAP: Peroxidase anti—peroxidase, CEA: Carcinoembryonic antigen



**Fig. 3.** The pyloro - cardiac cell type of adenocarcinoma has cytoplasmic CEA and secretory CEA (Immunoperoxidase staining, 200x).



**Fig. 5.** Mucous cell type of adenocarcinoma showing strong positive cytoplasmic CEA and CEA in the stroma (Immunoperoxidase staining, 100x).



**Fig. 4.** Intestinal cell type of adenocarcinoma has faint cytoplasmic CEA and strong CEA along the luminal border of the cancer glands (Immunoperoxidase staining, 100x).

타났으며 선내면에서도 매우 강한 양성반응을 보였다. 또한 간질조직에서도 CEA 양성반응이 중등도로 나타났으며 3가지 선암유형중 가장 넓게 양성반응을 보였다 (Table. 3, Fig. 5).

#### 4) 위 용종과 위선암과의 CEA 비교 관찰

위용종은 CEA 양성반응이 소량으로 관찰 되었으며 증식성 용종에서는 선내면에서만 경도로 나타났고 선종성 용종에서는 선내면 뿐아니라 선세포질내에서 경도로 나타났다. 한편 위 선암에서는 CEA 양성 반응이 고도로 나타났으며 용종에서와 달리 선강내와 간질 조직에서도 CEA 양성 반응이 관찰되었고 선암중 부분분쇄포 선암과 점액세포 선암에서 더욱 뚜렷하였다 (Table. 4, Fig. 3, 4, 5).

## 고 찰

면역화학적 방법에 의한 CEA의 조직내염색은 파라핀 포매된 조직에서도 가능하며 주로 대장암 및 대장 용종에서 연구되어왔다.<sup>10)11)</sup> 파라핀에 포매된 조직에서 보다 고정되지 않은 생체조직이나 알콜에 고정된 조직이 더욱 민감하게 CEA가 염색된다. 그러나 파라핀에 포매된 조직에서도 CEA를 검출할 수 있으며 대장에서 연구된바에 의하면 악성종양에서 양성종양보다 강하게 CEA가 염색된다.<sup>10)</sup> 본 연구에서도 위 용종에서 보다 위선암에서 강하게 CEA가 염색되었으며 이는 일반적으로 암조직에서 특징적이라 할 수 있다. 위 용종증 증식성 용종에서는 CEA가 거의 모든 부위에서 검출되지 않고 선내면에서만 약하게 염색되어 나타났으나 선종성용종에서는 선상피의 세포질내에서도 CEA가 관찰되었다. 선종성용종에서 선세포질내 CEA는 전체 조직에 고르게 분포되어 나타나기 보다는 부분적으로 선상피의 비전형변화가 심한 세포에서 나타났으며 한세포에서도 선강에 내면한 세포질에서 관찰되었다. 이러한 CEA의 염색양상은 대장의 용종에서도 관찰되어 보고되었으며<sup>12)13)</sup> 일부세포에서만 CEA가 나타나는 것을 알 수 있으며 이는 일부세포만이 CEA를 형성하거나 흡수하는 능력을 지닌다고 생각할 수 있다. 증식성 용종의 선조직에서 거의 CEA가 염색되지 않은 것이나 선종성 용종에서도 경하게 선조직에 CEA가 염색된것은 아마도 생체조직이 아니고 이미 파라핀에 포매된 조직을 갖고 CEA의 염색을 시행하여 얻어진 결과의 가능성이 있다. 그러나 이런결과가 증식성 용종의 선구조는 비교적 정상적인 위선조직과 유사하며 면역화학적 방법으로는 검출되지 않는 미량의 CEA만이 존재하기 때문이라고 여겨진다. 이는 대장에서 연구된 CEA의 면역화학적 염색 결과<sup>10)14)15)</sup> 와도 유사한 소견이다. 위선암에서는 CEA 양성 반응이 고도로 나타나는 부위가 많았으며 특히 위선암의 유형중 점액세포 선암에서는 강한 CEA 양성반응이 광범위하게 나타났다. 점액세포 선암에서는 점액을 풍부하게 지닌 암세포가 주요 소견을 보이는 암으로 CEA가 암세포질내에서 강하게 나타났다. 또한 선구조를 이룬 암세포질과 선내강에서도 비교적 강한 CEA 양성반응을 보였다. 따라서 이와같은 소견은 암세포에서 CEA를 생성한다고 생각할 수 있으며 Ahnen등<sup>16)</sup>은 전자현미경 소견으로 암세포질내 미세구조안에서 CEA를 증명하였고 CEA가 생성된다고 주장하였다. 또한 그들은<sup>16)</sup> 소장의 배세포 ( goblet cell ) 와 대장의 원주세포 ( columnar cell ) 및 배세포에서도 CEA가 생성된다고 하였다. 선강내의 CEA는 점액과 마찬가지로 세포질에서 생성된

CEA가 점액과 함께 선강내로 배출되어 나타난다고 할 수 있다. 암조직내 간질조직에서 특이하게 CEA가 검출되는 것은 암세포에서 생성된 CEA가 간질조직으로 유출되어 나타난다고 할 수 있다. 이에 대한 설명으로는 CEA가 암세포 주변의 간질조직에서만 검출되며 잘 형성된 기저막을 지닌 선암조직 보다는 개개의 암세포 주위나 기저막이 불분명한 선암주변 간질조직에서 CEA가 잘 나타나기 때문이다. 위선암중 비교적 분화가 잘된 장세포 선암에서는 선암조직의 선강내면에서 비교적 강한 CEA 양성반응이 나타나며 세포질에는 경도의 CEA 양성반응이 관찰되었다. 이는 위암과 대장암중 잘 분화된 선암에서는 세포질의 한쪽에 CEA가 검출되고 분화가 나뉠수록 세포질내 퍼져서 CEA가 관찰된다는 Nakopolou등<sup>17)</sup>의 보고와 유사하였다. 이러한 관찰은 다른 연구자들<sup>18)19)20)21)</sup>에서도 보고 되었고 유분분부 세포 선암에서는 세포질내 선강내면 뿐 아니라 선강내에서도 비교적 강한 CEA 양성반응이 나타났으며 부분적인 CEA 양성 분포를 보였다. 본 연구에서 위에 발생된 용종증 증식성 용종은 CEA의 면역화학적 염색상 경도의 CEA가 선강내면에만 나타났지만 선종성 용종에서는 선강내면 뿐 아니라 선세포질내에도 관찰되어 위선암 특히 잘 분화된 장세포 선암의 CEA 분포소견과 유사하였다. 이는 CEA에 대한 면역화학적 방법으로도 선종성 용종은 암으로 진전될 수 있는 성상을 지니고 있다고 할 수 있다.

## 결 론

위용종중 전형적인 증식성 용종과 선종성 용종을 위선암과 비교 연구로 immunoperoxidase 염색방법을 이용하여 CEA의 존재 및 분포부위를 연구하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 위용종은 위선암에 비해 CEA가 소량으로 존재하였고 그 부위도 협소하였다.
  - 2) 위용종중 증식성 용종은 미량의 CEA가 선내면에만 나타나는 반면 선종성 용종은 CEA가 선내면뿐 아니라 선세포질내에서도 관찰되었다.
  - 3) 선암은 위 용종과 달리 선내강 및 간질조직내에서도 상당량의 CEA가 관찰되었고 선세포질에서는 많은 예에서 고도의 CEA가 나타났다.
  - 4) 선암중에서도 유분분부 세포 선암과 점액세포 선암이 장세포 선암보다 CEA가 강하게 나타났다.
- 이상의 결과를 종합하여 보면 CEA에 대한 면역화학적 조직소견상 위용종중 선종성 용종은 위암으로 진전될 수 있는 가능성의 병변으로 생각되었다.

## REFERENCES

- 1) Ming SC, Goldman H. Gastric polyps. A histogenetic classification and its relation to carcinoma. *Cancer* 1965, 18: 721.
- 2) Berg JW. Histological aspects of the relation between gastric adenomatous polyps and gastric cancer, *Cancer* 1958, 11: 1149.
- 3) Tomasulo J. Gastric polyps. Histologic types and their relationship to gastric carcinoma. *Cancer* 1971, 27: 1346.
- 4) Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J. Exp. Med.*, 1965, 12: 467.
- 5) Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J. Exp. Med.*, 1965, 122: 467.
- 6) Laurence DJR, Neville AM. Foetal antigens and their role in the diagnosis and clinical management of human neoplasms. *Brit. J. Cancer*, 1972, 26: 335.
- 7) Isaacson P. Tissue demonstration of carcinoembryonic antigen (CEA) in ulcerative colitis. *Gut.*, 1976, 17: 561.
- 8) Isaacson P, Judd MA. Immunohistochemistry of carcinoembryonic antigen: characterization of cross-reactions with other glycoprotein. *Gut.*, 1977, 18: 779.
- 9) Mulligan RM, Rember RR. Histogenesis and biologic behavior of gastric carcinoma. *Arch Pathol*, 1954, 58: 1.
- 10) Goldenberg DM, Sharkey RM, Primus FJ. Carcinoembryonic antigen in histopathology. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1976, 57: 11.
- 11) Sharkey RM, Hagihara PF, Goldenberg DM. Localization by immunoperoxidase and estimation by radioimmunoassay of carcinoembryonic antigen in colonic polyps. *Brit. J. Cancer*, 1977, 35: 179.
- 12) Burtin P, Martin F, Sabine MG, von Kleist S. Immunological study of polyps of the colon. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1972, 47: 25.
- 13) Tappeiner G, Denk H, Eckerstorfer R, Holzner J.H. Vergleichende Untersuchungen über Auftreten und Lokalisation des carcinoembryonalen Antigens (CEA) und eines normalen perchlorsäureextrahierbaren Dickdarmschleimhaut-Antigens (NC) in Carcinomen und Polypen des Dickdarmes. *Virchow Arch Abt Path. Anat.*, 1973, 360: 120 (cited by Sharkey et al., 1977).
- 14) Bordes M, Michiels R, Martin F. Detection by immunofluorescence of carcinoembryonic antigen in colonic carcinoma, other malignant and benign tumors and noncancerous tissues. *Digestion* 1973, 9: 106.
- 15) Khoo SK, Warner NL, Lie JT, Mackay IR. Carcinoembryonic antigenic activity of tissue extract: A quantitative study of malignant and benign neoplasms, cirrhotic liver, normal adult and fetal organs. *Int. J. Cancer*, 1973, 11: 681.
- 16) Ahnen DJ, Nakane PK, Brown WR. Ultrastructural localization of carcinoembryonic antigen in normal intestine and colon cancer. *Cancer* 1982, 49: 2077.
- 17) Nakopoulou L, Zinozi M, Theodoropoulos G, Papacharlampous N. Carcinoembryonic antigen detection by immunohistochemical methods in carcinomas of the colon and stomach. *Dis. Col. & Rect.*, 1983, 26: 269.
- 18) Breborowicz J, Easty GC, Birbeck M, Robertson D, Nery P, Neville AM. The monolayer and organ culture of human colorectal carcinoma and the associated "normal" colonic mucosa and their production of carcinoembryonic antigens. *Brit. J. Cancer*, 1975, 31: 559.
- 19) Denk H, Tappeiner G, Eckestopfer R. Carcinoembryonic antigen (CEA) in gastrointestinal and extragastrointestinal tumors and its relationship to tumor-cell differentiation. *Int. J. Cancer*, 1972, 10: 262.
- 20) Denk H, Tappeiner G, Holzmer JH. Independent behavior of blood group A and B like activities in gastric carcinoma of blood group AB individuals. *Nature*, 1974, 248: 428.
- 21) Rogalsky VY. Variations in carcinoembryonic antigen localization in tumor of the colon. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1975, 54: 1061.