

자궁경부 이형증 및 암 조직내의 Carcinoembryonic Antigen에 관한 연구

이화여자대학교 의과대학 병리학교실

현재란 · 한운섭 · 김옥경

= ABSTRACT =

A Study on the Localization of the Carcinoembryonic Antigen in Uterine Cervical Dysplasia and Carcinoma

Jae Rhan Hyun, M.D., Woon Sup Han, M.D., Ok Kyung Kim, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Ewha Womans University

The uterine cervical neoplasia has been generally classified following categories included such as dysplasia, carcinoma in situ, microinvasive carcinoma, invasive carcinoma and therapeutic method depended upon types of classification.

Recent advances in tumor markers offer new horizon in the pathology of uterine cervix. For instance, carcinoembryonic antigen (CEA), one of the best known tumor markers, has been detected in tissue sections of cervical neoplasia.

In view of the rather than tissue localization of CEA and in the hope of changes of the CEA in cervical neoplasia, author has undertaken a study of preinvasive and invasive epithelial lesions of the uterine cervix by immunoperoxidase technique.

Seventy-nine cases of uterine cervical neoplasia were subclassified and studied by peroxidase anti-peroxidase method (PAP) for the presence of carcinoembryonic antigen (CEA).

The following results were obtained:

1) Normal squamous epithelium was lack of CEA but the cervical neoplastic epithelium showed CEA positivity in 73 of 79 cases (92.4%).

2) Preinvasive lesions, dysplasia and carcinoma in situ showed CEA-positivity cells in 37 of 39 cases (94.9%) while invasive lesions had CEA-positivity cells in 29 of 33 cases (87.9%).

3) The squamous epithelium of dysplasia revealed CEA positivity in all cases. In mild to moderate dysplasia, CEA-positive cells were present at the upper layers of squamous epithelium. However, the severe dysplasia showed positive cells throughout

the whole layers.

4) The pattern of CEA staining in carcinoma in situ was shown in epithelial layers except basal cells but the intensity was more strong in the luminal border of carcinoma in situ with glandular involvement.

5) Antigen was present in 57.1% of small cell non keratinizing squamous carcinoma as compared with 100% in large cell keratinizing and large cell nonkeratinizing tumors.

6) The pattern of CEA tissue distribution in invasive carcinoma was shown in tumor cells adjacent to stroma, and percentage (27.2%) of strong positivity was twice higher than that (12.8%) of perinvasive lesion.

7) In adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma moderate to strong positivity for CEA was seen in glandular epithelium and stroma.

These investigation has shown that CEA emerges as a useful tumor marker in cervical neoplasia. The localization of CEA by immunoperoxidase technique may add objectivity in the diagnosis of cervical neoplasia by virtue of positive staining pattern.

서 론

자궁경부질화증 상피암은 그 조직학적 발병과 정상 상피이형증, 영기암, 미세침습암 및 침습암으로 구분하고 이에 따라 각 병변의 치료 방침도 달라진다.

그러나 자궁경부의 양성상피질화증이 악성으로 진행되는 과정은 자궁 경부병변의 다양성으로 인해 종종 그 진단의 어려움이 많은 학자들의 쟁점으로 부각되어 왔다.¹⁾²⁾

최근 종양표식자에 대한 연구발견이 계속되어 자궁경부 종양에도 응용되고 있는데, 여러종류의 종양표식자중 CEA (carcinoembryonic antigen)가 면역진단에 시도되고 있다.^{3)~9)}

CEA는 당단백질 또는 당단백질의 균으로서 1965년 Gold와 Freedman¹⁰⁾이 처음으로 대장 선암 환자의 혈장에서 추출한 이후 대장 선암외에도 비뇨기종양, 유방, 골종양 및 부인과질화증에서 그 혈중농도가 증가 (>2.5mg/ml) 하는 것으로 보고되어 왔다.¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾

특히 부인과 중앙인 난소종양과 자궁경부 중앙인 경우 혈장내 CEA의 상승은 현저하였고, 그 양성율도 38~84%로 높게 나타났다.³⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾¹⁶⁾⁹⁾ 근래 CEA의 임상적인 주요한 유용성은 CEA가 상승환자에서는 중앙의 잠재재발 (occult recurrence)을 예견하는 생물학적 표식자로 이용되고 있다.⁴⁾⁶⁾⁹⁾¹⁶⁾

1966년 Nakane과 Pierce 등¹⁷⁾이 면역조직학적 염색을 시도하여 중앙조직으로부터 항원표식자를 추출해냈으며, 그 후 Primus 등¹⁸⁾이 immunoperoxidase 방

법으로 CEA의 조직내 분포를 관찰하고 이 방법이 CEA를 검색하는데 높은 예민도를 나타낸다고 보고하였다. 그러나 이 항원은 그 특이성의 결여로 인해 믿음만한 진단적 지침으로 사용되기에는 아직도 많은 논란이 계속되고 있다.^{19)~21)}

이에 저자는 자궁경부의 이형증 및 영기암과 같은 미침습암과 침습암에 대한 CEA의 변화 및 상피암중 보다 세분된 조직학적 분류에 따른 CRA의 분포양상을 살핌으로서 병리조직학적 진단에 도움을 얻고자 본 연구를 시도하였다.

연구재료 및 방법

1) 연구재료

1981년 1월부터 1983년 12월까지 3년간 이화여자 대학병원 임상병리과에 의뢰된 자궁경부생검과 자궁적출표본 259례를 대상으로 하였다. 이를 상피이형증, 영기암, 미세침습암, 침습암으로 구분하였으며 이형증은 다시 경도, 중등도 및 고도로 구분하였고, 영기암과 침습암은 large cell keratinizing (LCK), large cell nonkeratinizing (LCNK), small cell nonkeratinizing (SCNK) 형으로 세분하였고²²⁾²³⁾, 선암관 편평상피선암도 포함시켰다.

그러나 CEA의 immunoperoxidase 염색은 259례 중 대표적인 조직학적 유형을 나타낸 79례를 선정하여 시행하였으며, 염색대조군으로는 질화내에 포함된 정상 조직을 검색하였다.

* 본 논문은 1984년 석사학위수여 논문임.

2) 연구방법

병리조직학적 검색을 위하여 보관되어 있는 파라핀 포매표본을 5 μ m 두께로 연속세절하여 2매의 조직표본을 만들어 일반적인 hematoxylin-eosin 염색과 immunoperoxidase 염색을 시행하여 광학현미경으로 검경하였다.

Immunoperoxidase 염색은 파라핀 포매표본을 3~5

Table 1. Distribution of cervical neoplasia by histologic types

Type of Lesion	No. of Cases (%)
Dysplasia	72 (27.8)
Mild	34 (47.2)
Moderate	13 (31.9)
Severe	15 (20.8)
Carcinoma in situ	51 (19.7)
LCNK	39 (76.5)
LCK	5 (9.8)
SCNK	7 (13.7)
Microinvasive squamous carcinoma	4 (1.5)
Invasive squamous carcinoma	88 (34.0)
LCNK	53 (60.2)
LCK	17 (19.3)
SCNK	18 (20.5)
Squamous carcinoma (Invasiveness uncertain)	38 (14.7)
Adenocarcinoma	5 (1.9)
Adenosquamous carcinoma	1 (0.4)
Total	259 (100)

LCNK : Large cell nonkeratinizing

LCK : Large cell keratinizing

SCNK : Small cell nonkeratinizing

μ m의 두께로 절편하여 55~60°C에서 30분간 건조시킨후, 탈파라핀하고, PAP 염색 (peroxidase anti-peroxidase 염색, DAKO KIT_{TM} K 506, Demmark)을 시행하였다. 염색방법으로는 우선 3% hydrogen peroxide로 처리하여 내인성 peroxidase의 활성성을 파괴시키고 정상토끼혈청으로 일부조직에 대한 단백질의 비특이성 결합을 억제시킨후, 표적항원 (target antigen, carcinoembryonic antigen)에 대한 항체 (primary antibody)로 처리하였다. 그후 항원에 대한 연결항체 (link antibody)로 처리하고, PAP 복합체를 첨가하였다. 끝으로 aminoethylcarbazole (AEC) 과 0.3% hydrogen peroxide를 첨가하여 AEC가 peroxide에 의해 불용성 침전물로 나타나는 것을 이용하여 CEA의 존재 및 부위를 검색하였다.

PAP에 염색된 CEA의 염색정도는 세포군 (cellular population)의 10%미만 염색된 경우는 경도 (weak), 10%~30%인 경우는 중등도 (moderate), 그리고 30% 이상 염색되었을때는 고도 (strong)의 등급으로 나누어 관찰하였다.

연구성적

1) 자궁경부 상피질환의 병리조직학적 분류

총 259례의 자궁경부상피질환은 이형증이 72례 (27.8%), 영기암이 51례 (19.7%), 미세침습암이 4례 (1.5%), 침습암이 88례 (34.0%)였고, 침습여부가 확실치 않은 경우가 38례 (14.7%)나 있었다. 그외에도 선암이 5례 (1.9%), 편평상피선암이 1례 (0.4%)이었다. 이형증을 다시 세분하면, 경한정도가 34례 (42.7%)로서 가장 많았고 중등도이형증은 23례 (31.9%), 고도는 15례 (20.8%)로 나타났다. 한편 영기암의 경우 large cell nonkeratinizing (LCNK)형이 39례 (76.5%)로서 가장 많았으며, 침습암에도 역시 LCNK형이 53례 (60.2%)로서 주종을 이루었다 (Table 1).

Table 2. Age distribution in cervical neoplasia by histologic types

Age	Dysplasia (%)	Carcinoma in situ (%)	Invasive squamous carcinoma (%)	Squamous carcinoma (Invasiveness uncertain) (%)	Microinvasive carcinoma (%)
21-30	9 (12.5)	4 (7.8)	4 (4.5)	1 (2.6)	0
31-40	28 (38.9)	20 (39.2)	12 (13.6)	7 (18.4)	2 (50.0)
41-50	18 (25.0)	23 (45.1)	39 (44.3)	19 (50.0)	1 (25.0)
51-60	15 (20.8)	4 (7.8)	20 (22.8)	6 (15.8)	1 (25.0)
61 over	2 (2.8)	0	13 (14.8)	5 (13.2)	0
Total	72 (100)	51 (100)	88 (100)	38 (100)	4 (100)

2 자궁경부 상피질환의 진단별 연령분포

진단별 연령분포를 보면, 이형증은 세 가지형 모두 31~40 세에 호발하였으나, 침습암 및 영기암은 각각 44.3%, 45.1%가 41~50 세에 호발하여 질환의 정도가 심하여 질수록 좀 더 고령층에 빈발함을 알 수 있었다 (Table 2).

3 자궁경부 상피질환별 PAP 양성율

경부질환의 CEA (carcinoembryonic antigen) 의 양성반응은 비정상적인 상피세포에 분포되었으며 주로 세포막과 세포질에 국한되었고, 대조군인 정상경부 조직에서는 양성반응을 볼 수 없었다.

PAP 염색 (peroxidase anti - peroxidase) 을 시행하였던 79례중 73례인 92.4%에서 양성을 보여주었으며 양성반응의 정도에 따른 경우는, 중등도가 42.3%, 경

도가 32.1%, 고도는 20.5%를 차지하였다 (Table 3).

4. 자궁경부 상피질환별 CEA 양성경향

1) 미침습 상피질환

미침습병변인 이형증과 영기암에서의 양성율은 39례 중 37례로서 94.9%였으며 단 2례의 small cell nonkeratinizing (SCNK) 형의 영기암에서만 음성반응을 보여주었다.

양성정도는 전체적으로 중등도가 19례 (48.7%) 로 가장 많았고, 고도는 5례 (12.8%) 로 적게 나타났다. 이형증에서는 주로 경도내지 고도의 양성을 보여주었고 이형증의 정도에 따른 PAP 양성반응의 차이는 없었으며 영기암에서도 이와 비슷한 양상을 보여 주었다 (Table 4).

Table 3. Results of PAP reaction for CEA in cervical neoplasia

Type of lesion	Negative	Positive			Total
		weak	moderate	strong	
Dysplasia	0	9	16	3	28
Carcinoma in situ	2	4	3	2	11
Microinvasive carcinoma	0	2	1	0	3
Invasive squamous carcinoma	4	9	9	9	31
Adenocarcinoma	0	0	0	2	5
Adenosquamous carcinoma	0	0	1	0	1
Total (%)	6(7.6)	24(32.1)	33(42.5)	16(20.5)	79(100)

PAP : peroxidase anti - peroxidase CEA : carcinoembryonic antigen

Table 4. Results of PAP reaction for CEA in dysplasia and carcinoma in situ

Type of Lesion	Negative	Positive			Total
		weak	moderate	strong	
Mild dysplasia	0	2	7	1	10
Moderate dysplasia	0	4	3	1	8
Severe dysplasia	0	3	6	1	10
Carcinoma in situ					
LCNK	0	2	1	1	4
LCK	0	0	2	1	3
SCNK	2	2	0	0	4
Total (%)	2(5.1)	13(33.3)	19(48.7)	5(12.8)	39(100)

PAP : peroxidase anti - peroxidase
 LCNK : large cell nonkeratinizing
 SCNK : small cell nonkeratinizing.

CEA : carcinoembryonic antigen
 LCK : large cell keratinizing

2) 미세침습암과 침습암

미세침습암과 침습암의 경우는 33례중 29례인 87.9%가 양성을 보여주었지만, 음성인 경우도 4례 (12.1%)가 있었다.

특히 음성을 보인 4례는 모두 small cell nonkeratinizing (SCNK) 형으로서 영기암에서의 SCNK 형의 음성반응과 일치되는 소견이었다.

PAP 양성정도는 미세침습암의 경우 주로 경도 내지 중등도로서 오히려 미침습암의 경향을 보이고 있고, 침

습암에서는 고도의 양성을 보인 예가 27.2%로서 미침습암에 비해 2배이상 높게 나타났다.

특히 large cell nonkeratinizing 형이 large cell keratinizing 형보다 다소 강한 양성반응을 보여 주었다 (Table 5).

3) 선암과 편평상피선암

5례의 선암 모두 중등도 내지 고도의 양성반응을 보여 주었으며, 편평상피선암 1례 역시 중등도의 양성반응을 나타냈다 (Table 6).

Table 5. Results of PAP reaction for CEA in microinvasive squamous carcinoma and invasive squamous carcinoma

Type of Lesion	Negative	Positive			Total
		weak	moderate	strong	
Microinvasive squamous carcinoma	0	2	1	0	0
Invasive squamous carcinoma					
LCNK	0	2	3	7	12
LCK	0	3	3	2	8
SGNK	0	4	2	0	10
Total (%)	4 (12.1)	11 (33.3)	9 (27.3)	9 (27.3)	33 (100)

PAP : peroxidase antiperoxidase
 LCNK : large cell nonkeratinizing
 SCNK : small cell nonkeratinizing

CEA : carcinoembryonic antigen
 LCK : large cell keratinizing

Table 6. Results of PAP reaction for CEA in adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma

Type of Lesion	Negative	Positive			Total
		weak	moderate	strong	
Adenocarcinoma	0	0	3	2	5
Adenosquamous carcinoma	0	0	1	0	1
Total (%)			4 (66.7)	2 (33.3)	6 (100)

PAP : peroxidase anti - peroxidase CEA : carcinoembryonic antigen

Table 7. Results of PAP reaction related to cell type in cervical carcinoma

Cell type	No. of cases	Negative	Positive			Rate of positivity
			weak	moderate	strong	
LCNK	16	0	0	4	4	16/16 (100 %)
LCK	11	0	3	5	3	11/11 (100 %)
SCNK	14	6	6	2	0	8/14 (57.1 %)
Adenocarcinoma	5	0	0	3	2	5/5 (100 %)

PAP : peroxidase anti - peroxidase
 LCK : large cell keratinizing

LCNK : large cell nonkeratinizing
 SCNK : small cell nonkeratinizing

Table 8. Localization of CEA in positive cases of PAP reaction

Type of lesion	Total subject of positive cases	Squamous epithelium			All eplth- lium	Glandular luminal border	Stroma
		Basal	Intermed- iate	Superfic- ial			
Mild dysplasia	10		1	9			
Moderate dysplasia	8		1	7			
Severe dysplasia	10		2		8		
Carcinoma in situ							
LCNK	4		2	2	2	4	
LCK	3		3	3		1	
SCNK	2		2	2		1	
Invasive squamous carcinoma							
LCNK	12	1	1			11	11
LCK	8		7	1		7	7
SCNK	7		6	1			5
Microinvasive squamous carcinoma							
Adenocarcinoma	5	1		2			
Adenosquamous carcinoma	1			1			1

CEA : carcinoembryonic antigen
 LCNK: large cell nonkeratinizing
 SCNK: small cell nonkeratinizing

PAP : peroxidase anti - peroxidase
 LCK : large cell keratinizing

5. 암세포 유형에 따른 PAP 양성율

암세포 유형별 PAP 양성율을 보면, 영기암 및 침습암에서의 LCNK 형과 LCK 형 및 선암은 모두 100%의 양성율을 보인 반면 SCNK 형은 14례중 8례에서 57.1%의 양성율을 보여 주었다 (Table 7).

6. 자궁경부 상피질환별 CEA의 분포 양상

질환별 분포양상을 보면, 경도와 중등도 이형증에서는 거의 편평상피암의 표피층인 각화층 및 유화층에서 CEA가 분포하였으나, 고도 이형증인 경우는 대조적으로 거의 편평상피 전층에서 양성반응을 보여 주었다.

영기암의 경우 주로 상피표층 및 중간층에 양성반응을 보여주었으나, 몇례의 경우는 상피 전층에서 양성반응이 나타났다. 자궁경부선에 침범된 경우는 선강내면의 세포질에 강한 양성반응을 보여주었으며 영기암층에서도 large cell nonkeratinizing 형에서 특히 이러한 소견이 더욱 현저하였다. 미세침습암에서는 표재성암의 표층 및 침습부위 암조직의 중심부에 주로 분포되었다.

침습암의 경우는 표재성 암의 전층 및 침습부위 암조직과 간질 (stroma)의 부근까지 양성율을 보인점이 특징적이었으며 small cell nonkeratinizing 형에서는 유기저층에 분포된 경우도 관찰되었다 (Table 8).

고 찰

CEA (carcinoembryonic antigen)가 여성생식계 악성종양 환자의 혈장내에 상승되고, 종양조직 내에서도 검출된다는 사실은 널리 알려져 있지만 아직도 이에 관해 많은 논란이 계속되고 있다. Levin 등¹³⁾은 악성질환에서 혈장내 CEA가 상승되면 그 예후가 좋지 않다고 하였으며, Donaldson 등¹⁴⁾, Disaia 등¹⁶⁾ 및 Nagell 등⁶⁾²⁴⁾은 혈장내 CEA가 지속적으로 상승되면 반수에서 악성질환의 잠재발생을 예측할 수 있다고 하였다. 그러나 혈장내 CEA의 상승은 악성질환의 진단 및 예후판정에 일정한 기준을 얻을만한 결론에는 도달하지 못하고 있다.

조직항원의 연구로는 Ruttanen 등²⁵⁾ 과 Nagell 등²⁴⁾ 및 Lindgren 등²¹⁾ 은 정상 자궁경부 조직에서는 CEA 를 비롯한 AFP (alpha fetoprotein), HCG (human chorionic gonadotrophin) 등의 항원이 희유하나 자궁경부 상피조직이 미분화 및 종양발생의 경우 이들 조직항원중 CEA 만이 상피조직에 나타난다고 하였다.

일반적으로 조직내 CEA 검출은 혈장에서의 CEA 상승과 서로 비례하지 않는다고 보고되고 있으며 그 원인으로서는 첫째 CEA 를 생산하는 종양세포의 숫자, 둘째, 숙주의 대사정도, 셋째 항원의 배설등에 의해 변화될 수 있기 때문이다. 따라서 Nagell 등²⁴⁾ 은 혈장과 조직에서의 CEA 를 동시에 추적 함으로서 자궁경부 종양의 80% 이상에서 그 재발을 예견할 수 있다고 주장하였다.

한편 Lindgren 등²¹⁾ 은 자궁경부질환의 병변정도가 증가될수록 조직내 CEA 의 양성율도 높아지며, 즉 경도이형증 25%, 고도이형증 37%, 영기암은 60% 및 침습암에서는 80%까지 조직내 CEA 양성율을 보고하였다. 본 연구에서는 혈장내 CEA 는 관찰하지 않았고 자궁경부질환의 조직내 CEA 만을 연구하였다. 이형증 및 영기암에서는 CEA 양성율이 94.9%로 거의 모든 예의 조직에서 CEA 양성반응을 나타내었고, 침습암인 경우는 87.9%로 다소 그 양성율이 낮았다. Geldenbery 등²⁰⁾ 은 영기암에서 CEA 양성율이 0%, Lindgren 등²¹⁾ 은 60%로 보고하였고, 본 연구에서는 이들의 결과에 비해 월등히 높은 양성율을 보였으며, 이는 CEA 양성율이 영기암에서 97.5%, 침습암에서 88%라고 보고한 Bychkov 등²⁶⁾ 의 결과와 유사하였다.

이러한 CEA 양성율의 차이는 염색방법에 따라 다른 것으로 생각되며 immunoperoxidase 방법에는 직접방법 (direct method), 간접방법 (indirect method), PAP 방법 (peroxidase anti-peroxidase), 효소연결방법 (enzyme bridge method) 및 표적항원방법 (labeled antigen) 등 여러가지 방법이 있다.²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾ 이 중 가장 널리 이용되는 방법은 간접방법과 PAP 방법으로서 후자를 대부분의 검사실에서 흔히 사용은 하지만, 순수정제된 peroxidase-labeled 항체를 사용하는 방법에 의해 PAP 방법은 그 특이성이 감소되거나 높은 예민도를 나타낸다.²⁹⁾ 본 연구에서 사용된 PAP 방법은 보다 높은 특이성을 위해 CEA 에 대한 항체를 결합시키기전 조직내내 재된 peroxidase 및 비특이성 결합을 억제시켰으며 CEA 에 대한 항체를 결합시킨 후 연결항체 (link antibody) 로 Horseradish peroxidase 를 결합시켜 탈색 관찰하였다.

자궁경부 편평상피 세포유형에 따른 CEA 양성율을 보면, 본 연구에서는 large cell nonkeratinizing (LCNK) 형, large cell keratinizing (LCK) 형 모두 100% 의

양성율을 보였지만, small cell nonkeratinizing (SCNK) 형은 57.1%로서 비교적 낮은 양성율을 보여 주었다. Nagell 등²⁴⁾³⁰⁾ 은 CEA 양성율이 LCK 형은 78~82%로 가장 높고, SCNK 형은 67~75%인 반면 LCNK 형이 낮은 양성율을 보였다고 보고함으로써 본 연구와 상반된 소견을 보였다. Bychkov 등 (1983) 은 LCK, LCNK 형 모두 100%의 CEA 양성율을 보였고 SCNK 형만 40%의 양성율을 나타낸다고 하여 본 연구와 유사한 결과를 보였다. 이렇듯 SCNK 형의 CEA 양성율이 낮은 이유는 조직학적으로 자궁경부 관 (canal) 에서 기원되며 선 (gland) 으로 확장되는 병변으로 표현분화가 거의 되지 않고 각질화되지 않는 세포형으로서 분화가 매우 좋지 않은 것에 기인된다고 추측된다. 그러나 LCK 형은 분화가 매우 좋고, 각질화가 많은 유형이며 LCNK 형은 현저한 핵의 이상소견을 동반한 중등도의 분화를 보이는 세포형으로서, 조직내 CEA 염색 양성반응은 편평상피 세포의 분화와 관련이 있다고 생각된다. 특히 Goldenberg 등³¹⁾ 은 자궁경부 편평상피암중 중등도 분화를 보인 경우는 CEA 양성율이 66.6%인데 반하여 분화가 매우 좋지 않은 경우는 4례중 1례로서 25%의 양성율을 보고하여 CEA 가 분화정도와 밀접한 관계를 갖고 있다는 사실을 뒷받침해주고 있다. 그는 또한 자궁경부조직이외인 기관지 상피암에서도 분화정도에 따라 CEA 양성율에 차이가 있다고 하였는데, 중등도 분화를 보인 예에서는 50%, 분화가 좋지 않은 예에서는 30%의 양성율로서 역시 편평상피암의 분화정도와 CEA 양성율 간의 관련성을 주장하였다.

본 연구에서 CEA 양성정도는 미침습암일때는, 경도 내지 중등도로 염색되었고, 침습암일때는 고도의 양성반응을 나타낸 예가 27.2%로서 미침습암의 고도 양성반응율인 12.8%보다 2배 이상 높은 양성율을 보였다. 이것은 질환의 심도가 깊을수록 강한 반응을 나타내는 결과로, Bychkov 등²⁶⁾ 의 보고와 동일한 소견을 보여 주었다. 특히 LCNK 형이 다른 유형보다 높은 고도의 CEA 양성반응을 보여 주었고 (50%), 이에 반해 LCK 형은 고도의 양성반응이 27.2%, SCNK 형은 한 예도 고도의 양성반응을 나타내지 않았다. 이는 Nagell 등³⁰⁾ 의 결과와는 상반된 것으로서 그는 LCK 형이 36%, LCNK 형이 3%, SCNK 형은 0%의 CEA 양성반응을 나타냄으로서 LCK 형이 훨씬 강한 양성반응을 보인다고 하였으나, Bychkov 등²⁶⁾ 은 저자의 결과와 동일한 보고를 하였다.

본 연구에서 선암의 경우, 중등도 내지 고도의 CEA 양성을 보였는데 이는 Nagell 등³¹⁾, Bychkov 등²⁶⁾ 의 결과와 일치된 소견이었다. 또한 Ruttanen 등²⁵⁾ 과 Wahlstrom 등³²⁾ 도 본 연구결과와 동일한 보고를 하였으며

Wahlstrom 등³²⁾은 자궁경부 선암에서는 CEA 양성반응이 나타나지만 자궁내막 선암일때는 CEA 음성반응이 나타나 이 두가지 종양을 감별진단하는데 매우 도움이 된다고 하였고, 그는 자궁경부 선암중 CEA 음성인 종양은 mesonephroid 선암이라고 기술하였다. 이는 아마도 자궁내막에 제한되어 있는 조직유전성 (histogenetics)과 연관이 있지 않나 생각된다.

CEA를 생산하는 세포에서 CEA 양성반응은 주로 세포막과 세포질에 나타난다고 보고되었다²⁴⁾³⁰⁾³¹⁾. 본 연구에서 조직내 CEA 양성세포의 분포상태를 보면, 경도 및 중등도이형증에서는 편평상피세포층의 표피층인 각화층과 유각화층에 CEA 양성반응이 나타나지만 기저세포층에는 음성반응을 보였고, 고도이형증에서는 편평상피의 전층에서 CEA 양성반응을 볼 수 있다. 또한 영기암에서는 상피표층 및 중간층, 그리고 선내강에 연관 세포질에서 강한 염색반응이 나타났다. 이러한 양상은 Lindgren 등²¹⁾, Nagell 등²⁴⁾ 및 Bychkov 등²⁶⁾의 보고와 대체로 일치하였지만, Lindgren 등²¹⁾은 영기암에서도 기저세포층에 CEA가 분포되었다고 하여 본 연구와 다소 상이한 결과로 보고하였다. 이러한 결과는 상피의 병변이 좀 더 악화상태로 진전될수록 전층에 분포되는 경향을 보여 주었다. 침습암에서는 각화층이나 유기저세포층 또는 기저세포층에 CEA 양성반응이 나타나면서 특징적으로 거의 모든 예에서 간질 조직내 침습된 암소 (cancer nest) 및 이들 주위 간질 (stroma)에 강한 CEA 양성반응이 나타났다. 침습암의 세포 유형에 따른 CEA 양성반응의 분포는 큰 차이가 없었다. 이러한 암소주변간질에 나타나는 양상을 Bychkov 등²⁶⁾은 "CEA marginal effect"라고 표현하면서, 아마도 이는 침습암의 진단에 도움이 되며 영기암에서 나타나는 선강주변의 CEA 양성반응으로 인한 위침습 (pseudoinvasion) 병변과 구별되어 침습의 유무결정에 도움을 줄 수 있는 생물학적 현상일 것이라고 간주하였다. 저자의 경우 침습암은 미침습암에 비해 CEA의 분포양상이 일정하지 않았는데, 이는 Goldenberg 등³¹⁾과 Bychkov 등²⁶⁾의 보고와 일치되는 소견이었다. 한편 Nagell 등²⁴⁾³⁰⁾은 임파절에 암이 전이된 경우 원발부위 종양의 CEA 양성반응 소견과 동일한 형태의 CEA 양성반응을 관찰하였고, Goldenberg 등³³⁾은 이러한 현상을 이용 하여 수술전 radiolabeled anti-CEA 항체를 사용한 자궁경부암의 전이유무를 알아내는 photoscanning 방법의 가능성을 제시하였다. 또한 Lindgren 등²¹⁾은 CEA 양성 미침습 경부암의 경우 CEA 음성인 경우보다 침습암으로 진전될 잠재적인 가능성을 갖고 있기는 하나, CEA 양성유무가 자궁경부 암환자의 생존율에는 큰 영향을 미치지 못한다고 보고하였다.

결론적으로 immunoperoxidase 염색법을 자궁경부질환의 CEA의 분포를 관찰함으로써 미침습암과 침습암의 일반적인 병리조직학적 감별진단에 도움을 줄 수 있다고 사료되었다.

결 론

1981년 1월부터 1983년 12월까지 3년간 이화대학 병원 임상병리과에 의뢰된 자궁경부 생검과 자궁적출 표본 259례를 대상으로 병리조직학적 분류를 하였다. 그리고 대표적 조직학적 유형을 보인 79례를 선정하여 immunoperoxidase 염색방법에 의해 조직내 CEA 존재유무 및 그 분포양상을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 자궁경부질환 79례중 PAP (peroxidase anti-peroxidase) 양성 반응을 보인 예는 73례로 92.4%의 양성율을 나타냈다. 그 중 중등도의 양성반응이 43.3%로 가장 많았다.

2) 미침습암인 이형증 및 영기암에서의 양성율은 39례중 37례로 94.9%이었고 이것은 미세침습암 및 침습암의 87.9%보다 약간 높았다.

3) 자궁경부암의 세포형별 양성반응율을 보면, small cell nonkeratinizing 형에서는 57.1%의 양성율을 보였으나, large cell keratinizing 형과 large cell nonkeratinizing 형은 모두 100%의 양성율을 보였다.

4) 이형증에서의 양성반응은 주로 경한정도 내지 중등도로 나타났다. 그 양성반응 세포의 분포양상은 경도 및 중등도이형증인 경우에는 상피표층에 분포하였으나 고도이형증은 상피 전층에 분포되어 있었다.

5) 영기암은 경한정도 내지 중등도의 PAP 양성반응을 보였고 주로 상피 중간층에까지 분포되었으며, 특히 선 (gland) 강내면에 강한 양성반응을 보여주었다.

6) 미세침습암은 경한정도 내지 중등도의 PAP 양성반응을 보였으며 상피 표층 및 침습부위의 중심부에 주로 분포되어 있었다.

7) 침습암은 고도의 PAP 양성반응이 27.2%에서 나타났으며 이는 미침습암의 12.8%에 비해 2배 이상의 양성율로 높았다. PAP 양성반응을 보인 세포들의 분포는 거의가 침습암소 및 그 주변의 간질 (stroma)에 분포되었다.

8) 선암과 편평상피선암은 중등도 내지 고도의 PAP 양성반응을 보였으며 강한 염색반응이 선 (gland) 및 간질에 분포되었다.

이상의 연구성적을 종합하여 보면, immunoperoxidase 염색에 의한 자궁경부질환의 CEA 분포를 관찰함으로써 미침습암과 침습암의 일반적인 병리조직학적 감

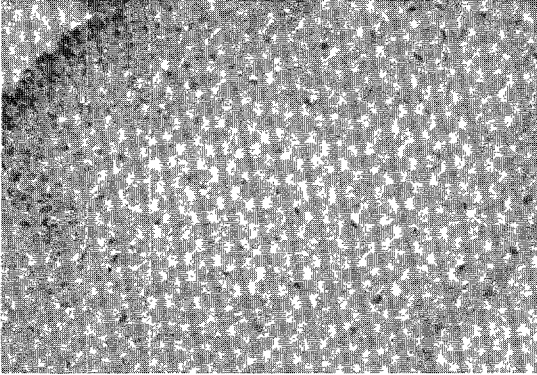
별진단에 도움을 줄 수 있다고 사료되었다.

REFERENCES

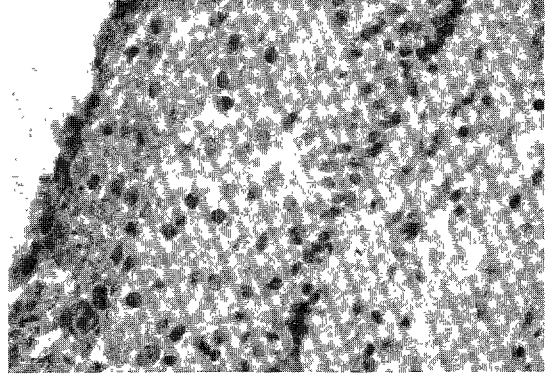
- 1) Ringsted J, Amtrup E, Asklund C. and Baunsgaard, P(1979) Reliability of histo-pathological diagnosis of squamous epithelial changes of the uterine cervix, *Obstet Gynecol Surv*, 34 : 551-553.
- 2) Hertig AT(1979) Early concepts of dysplasia and carcinoma in situ, *Obstet Gynecol Surv*, 34 : 795-803.
- 1) Ringsted J, Amtrup E, Asklund C. and Baunsgaard P: Reliability of histo-pathological diagnosis of squamous epithelial changes of the uterine cervix, *Obstet Gynecol Surv*, 1979; 34 : 551-553.
- 2) Hertig AT: Early concepts of dysplasia and carcinoma in situ, *Obstet Gynecol Surv*, 1979;34 : 795-803.
- 3) Van Nagell JR, Meeker WR, Parker JC, and Harralson JD: Carcinoembryonic antigen in patients with gynecologic malignancy, *Cancer*, 1975 ; 35 : 1372-1376.
- 4) Van Nagell JR, Meeker WR, Parker JC, Kashmiri R. and McCollum V: Carcinoembryonic antigen in intraepithelial neoplasia of the uterine cervix, *Am J Obstet Gynecol*, 1976 ;126: 105-109.
- 5) Van Nagell JR, Donaldson ES, Wood EG, Sharkey RM. and Goldenberg DM: The prognostic significance of carcinoembryonic antigen in the plasma and tumors of patients with endometrial adenocarcinoma, *Am J Obstet Gynecol*, 1977;128 : 308-313.
- 6) Van Nagell JR, Donaldson ES, Gay EC, Rayburn P, Powell DF, and Goldenberg DM: Carcinoembryonic antigen in carcinoma of the uterine cervix : 1. The prognostic value of serial plasma determination, *Cancer*, 1978 ; 42 : 2428 - 2434.
- 7) Malkin A, Kellen J, Lickrish GM. and Bush R S: Carcinoembryonic antigen (CEA) and other tumor markers in ovarian and cervical cancer, *Cancer*, 1978 ; 42 : 1452-56.
- 8) Disaia PJ, Haverback BJ, Dyce BJ. and Morrow CP: Carcinoembryonic antigen in patients with gynecologic malignancies, *Am J Obstet Gynecol* 1975 , 121 : 159-163.
- 9) Donaldson ES, Van Nagell JR, Pursell S, Gay EC, Meeker WR, Kashmiri R, and Van de Vooorde J: Multiple biochemical markers in patients with gynecologic malignancies, *Cancer*, 1980 ; 45 : 948-953.
- 10) Gold P, and Freedman SO: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques, *J Exp Med*, 1965 ; 121 : 439-461.
- 11) LoGerfo P, Krupey J, and Hansen HJ: Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia, *N Eng J Med*, 1971 ; 258 : 138-141.
- 12) Meeker WR, Kashmir R, Hunter L, Clapp W, and Griffen WO: Clinical evaluation of carcinoembryonic antigen test, *Arch Surg*, 1973 ; 107: 266-274.
- 13) Levin L, McHardy JE, Poulton TA, Curling O M, Kitau MJ, Neville AM, and Hudson CN : Tumor-associated immune response and isolated carcinoembryonic antigen and alpha-feto-protein levels related to survival in ovarian cancer patients. *Br J Cancer*, 1976 : 33 : 363-369.
- 14) Donaldson ES, Van Nagell JR, Wood EG, Pletsch Q, and Goldenberg DM: Carcinoembryonic antigen in patients theated with radiation therapy for invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix, *Am J Roent*, 1976 ; 127 : 829-831.
- 15) 이채원 · 이선경 : " 상피성 악성종양과 비종양성 질병에 있어서 CEA 농도의 진단적 의의에 관한 연구 「대한 병리학회지」 제 16권 제 2호, 1982; pp145-155.
- 16) Disaia PJ, Morrow CP, Haverback BJ, and Dyce BJ: Carcinoembryonic antigen in cancer of the female reproductive system, *Cancer*, 1977 ; 39:2365-2370.
- 17) Nakane PK, and Pierce GB : Enzyme-labelled antibodies : preparation and application for the localization of antigen, *J Histochem Cytochem* 1966 ; 11 : 929-931.
- 18) Primus FJ, Wang RH, Sharkey RM, and Goldenberg DM: Detection of carcinoembryonic antigen

- in tissue section by immunoperoxidase, *J Immunol Meth*, 1975; 8: 267-276.
- 19) Miller AB: The joint national cancer institute of Canada/American cancer society study of a test for carcinoembryonic antigen, *Cancer*, 1974; 34 : 932-935.
 - 20) Goldenberg DM, Sharkey RM, and Primus FJ : Immunocytochemical detection of carcinoembryonic antigen in conventional histopathology specimens, *Cancer*, 1978; 48: 1546-1553.
 - 21) Lindgren J, Walstrom T, and Seppala M: Tissue CEA in premalignant epithelial lesions and epidermoid carcinoma of the uterine cervix prognostic significance, *Int J Cancer*, 1979; 23:448-453
 - 22) Reagan JW: Cellular pathology and uterine cancer, *Am J Clin Path*, 1974; 62: 150-165.
 - 23) Koss LG: Diagnostic cytology and its histopathologic bases. Third ed. Philadelphia JB. Lippincott, 1979; pp 295-297.
 - 24) Van Negell JR, Donaldson ES, Gay EC, Hudson S, Sharkey RM, Primus FJ, Powell DF, and Goldenberg DM: Carcinoembryonic antigen in carcinoma of the uterine cervix. 2 Tissue localization and correlation with plasma antigen correlation, *Cancer*, 1979; 44: 944-948.
 - 25) Ruttanen EM, Lindgren J, Slipponen P, Stenman UH, Saksela E, and Seppala M: Carcinoembryonic antigen malignancy and nonmalignancy gynecologic tumors, *Cancer*, 1978; 42: 581-510.
 - 26) Bychkov V, Rothman M, and Bardawil WA : Immunocytochemical localization of carcinoembryonic antigen (CEA), alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotrophin (HCG) in cervical neoplasia, *Am J Clin Path*, 1983; 79 : 414-420.
 - 27) DeLellis RA, Sternberger LA, Mann RB, Banks PM, and Nakane PK: Immunoperoxidase techniques in diagnostic pathology, *Am J Clin Path* 1979; 71: 483-488.
 - 28) Taylor CR: Immunoperoxidase techniques, *Arch Pathol Lab Med*, 1978; 102: 113-121.
 - 29) Hyderman E: Immunoperoxidase technique in histopathology: Application, methods and controls, *J Clin Pathol*, 1979; 32: 971-978.
 - 30) Van Negell JR, Hudson S, Gay EC, Donaldson ES, Hanson S, Powell DF, and Goldenberg DM : Carcinoembryonic antigen in carcinoma of the uterine cervix: Antigen distribution in primary and metastatic tumors, *Cancer*, 1982; 49 : 379-383.
 - 31) Goldenberg DM, Sharkey RM, and Primus FJ : Carcinoembryonic antigen in histopathology : Immunoperoxidase staining of conventional tissue sections, *J Natl Cancer Inst*, 1976; 57: 11-22.
 - 32) Wahlstrom T, Lindgren J, Korhonen M, and Seppala M: Distinction between endocervical and endometrial adenocarcinoma with immunoperoxidase staining of carcinoembryonic antigen in routine histological tissue specimen, *Lancet* 1979 ; 8153: 1159-1160.
 - 33) Goldenberg DM, DeLand F and Kim E: Use of radiolabelled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning, *N Engl J Med*, 1978; 298: 1384-1388.

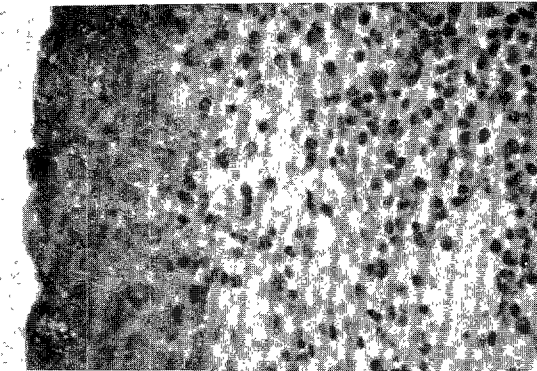
□ 현재란 외 논문사진부도 □



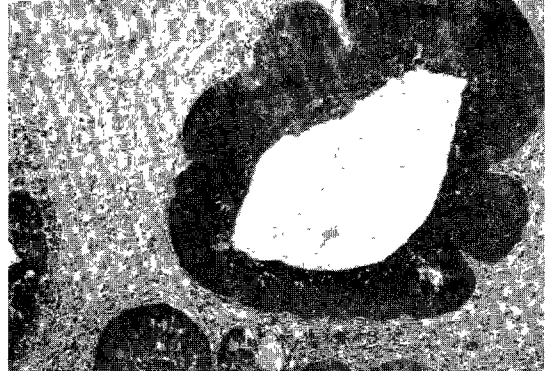
부도 1. 정상 자궁경부 편평상피로서 CEA 음성반응을 보임 (PAP 염색, ×200).



부도 2. 경도 상피 이형증으로 표피층에 CEA 양성반응을 보임 (PAP 염색, ×200).



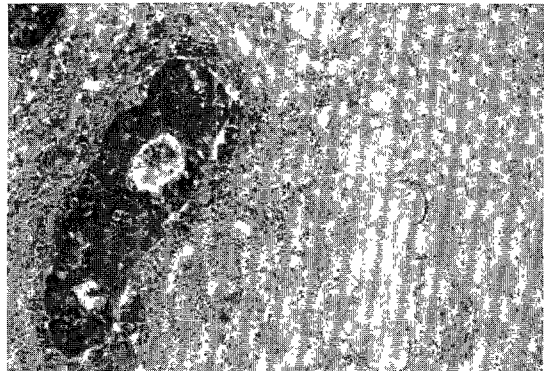
부도 3. 고도 상피이형증으로 표피 전층에 강한 CEA 양성반응을 보임 (PAP 염색, ×200).



부도 4. 편평 상피 영기암에서 상피암 전층에 CEA 양성반응을 보이고 선강내면에 보다 강한 양성반응을 나타냄 (PAP 염색, ×200).



부도 5. 편평상피 미세침습암으로 암 조직 중앙부에 CEA 양성반응을 보임 (PAP 염색, ×200).



부도 6. 편평상피 침습암에서 침습병소 CEA 양성반응과 주변 간질조직에 양성반응을 보임 (PAP 염색, ×200).