

## 자궁경부 선상피 질환에서 MIB-1, p53, CEA의 발현

김미진 · 이영기<sup>1</sup> · 김동석

영남대학교 의과대학 병리학교실  
산부인과학교실

접 수 : 2000년 9월 7일  
게재승인 : 2000년 12월 7일

책임저자 : 김 미 진  
우 705-717 대구시 남구 대명동 317-1  
영남대학교 의과대학 병리학교실  
전화: 053-620-3334  
Fax: 053-656-1429  
E-mail: mjkap@medical.yeungnam.ac.kr

\*본 연구는 2000년도 재단법인 천마의학연  
구재단의 지원으로 이루어졌음.

### Expressions of MIB-1, p53 and CEA in Endocervical Glandular Lesions

Mi Jin Kim, Young Gi Lee<sup>1</sup> and Dong Sug Kim

Departments of Pathology and <sup>1</sup>Obstetrics and Gynecology, Yeungnam University College of Medicine, Taegu, Korea

**Background :** Endocervical glandular lesions include glandular atypia (GA), endocervical glandular dysplasia (EGD), adenocarcinoma *in situ* (AIS), and invasive adenocarcinoma (IA). The diagnosis of malignant glandular lesions is occasionally difficult to distinguish from benign mimickers, and the morphologic features of EGD remain unsettled. **Methods :** Immunohistochemical stains for MIB-1, p53 and CEA were performed on 81 cases of paraffin-embedded endocervical glandular lesions including 22 IA, 15 AIS, 15 EGD, 13 GA, 8 microglandular hyperplasia (MGH) and 8 tubal metaplasia (TM). **Results :** The MIB-1 labelling index of IA was 59.68%, 69.53% for AIS, 26.60% for EGD, 16.03% for benign. p53 overexpression was noted in 4 (18%) cases of IA, 3 (20%) of AIS, but none of EGD and benign lesions. It was interesting to note that one case of MGH showed p53 staining in low intensity. Diffuse strong cytoplasmic CEA positivity was present in all of IA and AIS, whereas seven (47%) of 15 EGD and 12 (41%) of 29 benign lesions showed focal cytoplasmic CEA positivity. There were significant differences in MIB-1 and CEA immunostainings among the adenocarcinoma, EGD, and benign glandular lesions. Adenocarcinoma was closely related to p53 overexpression, although occurring in a low percentage of the cases. **Conclusion :** MIB-1 immunostaining can be useful in differentiating among endocervical adenocarcinoma, endocervical glandular dysplasia and benign glandular lesions. p53 overexpression might be helpful in the diagnosis of adenocarcinoma.

**Key Words :** Endocervical adenocarcinoma, Endocervical glandular dysplasia, MIB-1, p53, CEA

자궁경부 선상피 질환은 WHO 분류상 반응성 선상피 비정형 (reactive glandular atypia), 선이형성증(endocervical glandular dysplasia or atypical hyperplasia), 선상피내암종과 침윤성 선암종 등으로 구분되어 있다.<sup>1</sup> 최근 자궁경부암의 조기 발견과 치료로 자궁경부 편평상피암종의 빈도는 감소한 반면, 상대적으로 선암종의 빈도가 증가 추세에 있어 자궁경부 악성 종양의 15-20%에 이르고 있다.<sup>2,3</sup> 선암종의 절반 이상이 편평상피내암종 및 편평상피암종과 동반되어 있고<sup>4,5</sup> HPV DNA, 특히 type 18이 90% 정도에서 검출되어<sup>6</sup> 편평상피암종과 동일한 원인 인자가 관여하는 것으로 알려져 있으나 선암종의 경우 편평상피 기원의 종양에서처럼 상피내종양, 미세침윤성 암종, 침윤성 암종으로 이어지는 일련의 진행 과정이 잘 정립되어 있지 않다.<sup>7</sup> 특

히 상피내종양에 해당하는 선이형성증의 경우, 조직학적 판정기준이 모호하고 보고자에 따라 용어와 등급체계가 다양하며<sup>8,9</sup> 선상피내암종과의 연관성도 명확히 규명되어 있지 않다. 그러나 자궁경부 종양의 조기 진단이 증가하면서 편평상피의 전암성 병변 뿐만 아니라 선암종의 전구 병변으로 추정되는 선이형성증이나 선상피내암종 또한 드물지 않게 접하는 병변이 되었다.

실제적으로 자궁경부 선상피 질환의 판독 과정에 있어서 선이형성증은 반응성 선상피 비정형, 난관화생 등의 양성 선상피 질환이나 선상피내암종과 혼동되는 경우가 많고, 선상피내암종과 분화가 좋은 선암종과의 감별 또한 쉽지 않아 형태학적 소견만으로 이들 선상피 질환들을 감별 진단하는 데에는 어려운 점이 많다.<sup>10-12</sup>

최근 종양의 진단 및 예후에 관여하는 인자로서 MIB-1을 이용한 세포증식능의 측정에 관한 연구가 활발한 가운데<sup>13</sup> 일부 종양에서 신뢰도가 높은 성적을 제시하는 것으로 알려져 있으나<sup>13</sup> 자궁경부 선상피 질환을 대상으로 한 연구는 국내외에서 소수 보고되어 있는 실정이다. 악성종양에서 볼 수 있는 가장 흔한 유전자 이상인 p53 종양억제유전자의 돌연변이는, 인체의 여러 암종에서 나쁜 예후 인자와 관련이 있는 것으로 알려져 있으나<sup>14</sup> 자궁경부 선암종에서의 이에 대한 연구는 매우 드물다. 또한 양성 병변에만 선택적으로 염색되는 것으로 알려진 CEA 종양 표지자는, 일부 선암종에서 발견되지 않거나 양성 선상피 질환에서도 발견된다는 보고<sup>15,16</sup>가 있어 이에 대한 검증이 필요하고 진단적 가치에 대한 평가가 요구된다. 저자들은 자궁경부의 양성 선상피 질환, 선이형성증, 선상피내암종과 침윤성 선암종을 대상으로 MIB-1, p53, CEA에 대한 면역조직화학적 검사를 시행하여 자궁경부 선상피 질환을 감별 진단하는 데에 관련되는 이러한 인자들의 유용성을 밝혀보고자 하였다.

## 재료와 방법

### 재료

1995년 5월에서 2000년 4월까지 최근 5년간 영남대학병원에서 생검, 원추절제 및 자궁적출술을 시행하여 진단된 자궁경부의 선이형성증 15예, 선상피내암종 15예, 분화도가 좋은 선암종 22예를 대상으로 하였다. 양성 병변은 자궁근종이나 상피내암종에서 비종양성 부위를 선택하였고, 만성 경부염에 동반된 반응성 선상피 비정형 13예, 미세선증식(microglandular hyperplasia) 8예, 난관 화생 8예를 포함시켰다.

### 방법

#### 병리조직학적 검색

연구대상 표본의 슬라이드를 두 명의 병리 의사가 재검토하여 의견이 불일치하는 경우는 대상에서 제외시켰다. 각 질환의 조직학적 진단은 Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) fascicle에 기술된 형태학적 진단 기준을 참고로 하였고 각각의 형태학적 소견은 다음과 같다.

① 만성 경부염과 동반된 반응성 선상피 비정형: 임파구, 형질세포 혹은 급성 염증세포들이 기질에 침윤되어 있고 핵은 커지고 다형태성, 과염색성을 보이며 핵소체가 관찰될 수도 있으나 유사 분열상이나 세포의 중층화는 보이지 않는다.

② 미세선증식: 작은 선구조들이 밀집되어 있고 핵은 작고 둥글며 규칙적이다. 과염색성이나 핵비대, 분열상은 관찰되지 않으며 흔히 편평화생이 동반된다.

③ 난관화생: 정상 난관 상피세포 변화를 보이며 세포는 위중층과 높은 핵-세포질 비율을 보이지만 염색질은 균질하고 분열상은 거의 관찰되지 않는다.

④ 선이형성증: 선상피내암종의 진단에는 미치지 못하는 비정형성 병변으로, Brown과 Wells 등<sup>8</sup>, Gloor 등<sup>9</sup>이 규정한 정의를 참고로 하였지만 등급을 구분하지 않았다. 핵이 비대해지고 농염되며 위중층, 분열상을 보일 수 있지만 염색질은 균질하다. 선강 내로 작은 돌출증식을 보일 수도 있지만 사상형이나 유두상 증식을 보이지 않으며 정상 선구조를 유지하고 있다. 분명한 종양성 세포 변화를 보이거나 한 개의 선에서 관찰되는 경우는 선이형성증으로 간주하였다.

⑤ 선상피내암종: 핵-세포질 비율이 높고 염색질이 거칠며, 분열상이 흔히 관찰되고 비정상적인 핵분열도 볼 수 있다. 중층화가 심하고 사상형 혹은 유두상 증식을 관찰할 수 있으며, 간혹 정상 선구조가 소실되면서 선의 바깥쪽으로 가지치기를 보이기도 하지만 그 윤곽이 매끈하고 기질반응이 없다. 정상 선구조가 나타날 수 있는 한계를 넘지 않는다.

⑥ 선암종: 세포학적으로 선상피내암종과 유사한 소견을 보이면서 기질 침윤이 있다. 즉 중피 주위의 기질 부종, 섬유화, 염증 세포 침윤 등이 관찰된다.

#### 일반조직 검사

표본은 10% 중성 포르말린에 고정시킨 후 통상적인 방법으로 제작한 파라핀 포매조직을 4 $\mu$ m 두께로 박절하여 HE로 염색하였다.

#### 면역조직화학적 검사

각 증례에 적합한 검토했던 파라핀 블록을 1개씩 선택하여 4 $\mu$ m 두께의 조직 절편을 만들어 탈파라핀과 함수과정을 거쳐 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>로 내인성 과산화 효소를 억제시킨 후 전자레인지에 10분간 처리한 다음, labeled streptavidin biotin (LSAB) kit를 이용하여 면역조직화학염색을 시행하였다. MIB-1 단클론 항체 (Zymed, U.S.A.)는 1:50으로 희석하였고, p53 단백질 일차항체 (DAKO, Denmark)는 1:100, CEA 항체(DAKO, Denmark)는 1:30으로 희석하여 사용하였다. 그 후에 biotin이 부착된 이차항체에 15분간 작용시키고 수세한 후 발색시킨 다음 10% Meyer's hematoxylin으로 대조염색 후 봉입하였다.

#### 염색결과의 판정

MIB-1과 p53은 종양세포의 핵에 과립상의 진한 갈색으로 염색된 것을 양성으로 판독하였다. MIB-1의 경우 가장 염색이 강하게 된 곳에서 종양세포 1,000개를 세어 그 중 양성 세포의 백분율을 구하여 MIB-1 표지 지수로 나타내었다. p53의 양성 반응은 5% 이상 종양세포의 핵이 염색되면 양성으로 판정하였고, 염색의 강도에 따라 5-50%의 종양세포 핵이 반응한 경우를 1+, 50% 이상의 종양세포 핵에서 반응을 보인 경우를 2+로 정하였다.

CEA 염색의 판정은 세포질 내에 뚜렷한 갈색 과립이 미만성으로 염색된 것만을 양성으로 판정하였다. 양성 반응의 정도는 병변의 일부분만 양성인 경우와 대부분이 양성인 경우로 구분하였다.

**통계학적 분석**

SPSS/ps+ 프로그램을 이용하여 independent t-test, oneway ANOVA 및 SAS 프로그램의 Mantel-Haenszel chi-square와 Fisher's exact test를 이용하였고, 유의 수준은 p값 0.05 미만으로 하였다.

**결 과**

**MIB-1 표지 지수(Table 1)**

MIB-1의 평균 표지 지수는 선암종에서 63.68±15.48% (침윤성 선암종 59.68±15.55%, 선상피내암종 69.53±13.83%), 선이형성증에서 26.60±9.18%, 양성 선상피 질환에서 16.03±12.29% (반응성 선상피 비정형 15.85±13.65%, 미세선증식 18.75±9.15%, 난관화생 13.63±11.23%)로 나타나(Fig. 1) 양성 선상피 질환, 선이형성증, 선암종으로 갈수록 MIB-1 표지 지수가 유의하게 높았다(p<0.05).

**p53 단백질의 발현(Table 2)**

p53 단백질은 선암종 37예 가운데 7예(19%)(침윤성 선암종 22예 중 4예(18%), 선상피내암종 15예 중 3예(20%))에서 발현되었고 선이형성증에서 발현된 예는 없었다(Fig. 2A). 미세선증식 8예 중 1예(13%)에서 p53 단백질 양성 반응을 보였으나, (Fig. 2B) 그의 양성 선상피 질환은 음성이었다. 양성 반응의 정도는 모두 1+ 범주에 속했으며 대체로 5-10% 정도의 낮은 강도로 염색되었다. 반응성 선상피 비정형 13예 중 3예(23%)에

**Table 1.** MIB-1 labelling index of endocervical glandular lesions

Histologic diagnosis	No. of cases	Range	Mean±SD
Adenocarcinoma	37	33-90	63.68±15.48
IA	22	33-89	59.68±15.55
AIS	15	43-90	69.53±13.83
EGD	15	12-40	26.60±9.18
Benign	29	0-36	16.03±12.29
RA	13	3-36	15.85±13.65
MGH	8	6-36	18.75±9.15
TM	8	0-28	13.63±11.23

IA: invasive adenocarcinoma, AIS: adenocarcinoma *in situ*, EGD: endocervical glandular dysplasia, RA: reactive atypia, MGH: microglandular hyperplasia, TM: tubal metaplasia.

서도 몇 개의 세포에서 p53 양성 반응이 관찰되었으나 5% 이내로서 음성이었고, 난관화생에서는 전혀 발현되지 않았다. p53 단백질은 양성 선상피 질환, 선이형성증, 선암종의 세 군에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았으나 양성 반응을 보였던 8예 중 7예(88%)가 양성 선상피 질환이었다.

**CEA 단백질의 발현(Table 3)**

CEA는 선암종 37예 모두(100%)에서, 선이형성증 15예 중 7예(47%)에서, 양성 선상피 질환 29예 중 12예(41%)에서 양성 반응을 보였다. 양성 선상피 질환의 경우 반응성 선상피 비정형 13예 중 7예(54%), 미세선증식 8예 중 5예(63%)에서 발현되었고, 난관화생에서는 발현되지 않았다. CEA 양성 반응은 선암종에서는 미만성으로 강하게 염색된 반면, 선이형성증이나 양성 선상피 질환에서는 국소적이고 약한 염색 반응을 보였다(Fig. 3). CEA 양성 반응은 이들 세 군간에 유의한 차이를 보였다(p<0.05).

**Table 2.** p53 immunostaining of endocervical glandular lesions

Histologic diagnosis	No. of cases	-	1+	2+	Positivity No. (%)
Adenocarcinoma	37	30	7	0	7 (19)
IA	22	18	4	0	4 (18)
AIS	15	12	3	0	3 (20)
EGD	15	15	0	0	0 (0)
Benign	29	28	1	0	1 (3)
RA	13	13	0	0	0 (0)
MGH	8	7	1	0	1 (13)
TM	8	8	0	0	0 (0)

IA: invasive adenocarcinoma, AIS: adenocarcinoma *in situ*, EGD: endocervical glandular dysplasia, RA: reactive atypia, MGH: microglandular hyperplasia, TM: tubal metaplasia.

**Table 3.** Immunoreactivity of CEA in endocervical glandular lesions

Histologic diagnosis	No. of cases	Negative	Positive		Positivity No. (%)
			Focal	Diffuse	
Adenocarcinoma	37	0	0	37	37 (100)
IA	22	0	0	22	22 (100)
AIS	15	0	0	15	15 (100)
EGD	15	8	7	0	7 (47)
Benign	29	17	12	0	12 (41)
RA	13	6	7	0	7 (54)
MGH	8	3	5	0	5 (63)
TM	8	8	0	0	0 (0)

IA: invasive adenocarcinoma, AIS: adenocarcinoma *in situ*, EGD: endocervical glandular dysplasia, RA: reactive atypia, MGH: microglandular hyperplasia, TM: tubal metaplasia.

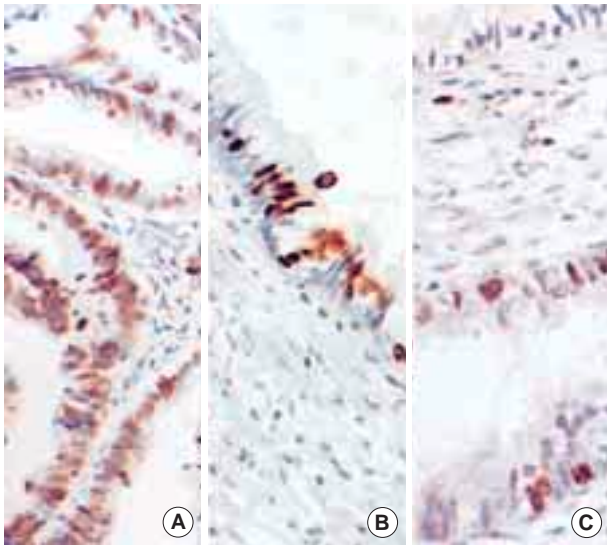


Fig. 1. MIB-1 immunostains. There is significant difference in MIB-1 labelling index among adenocarcinoma (A), endocervical glandular dysplasia (B) and tubal metaplasia (C).

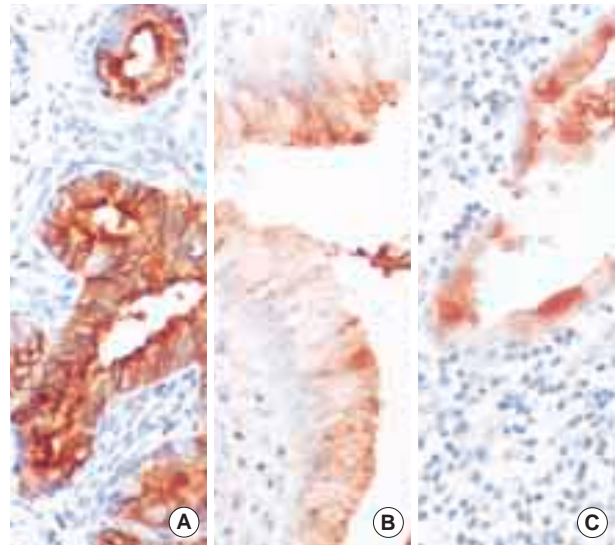


Fig. 3. CEA immunostains show diffuse strong cytoplasmic positivity in adenocarcinoma (A), but focal reaction in endocervical glandular dysplasia (B) and reactive atypia (C).

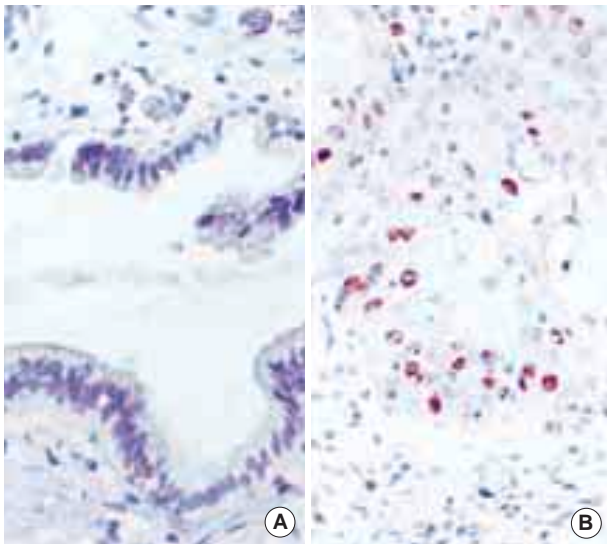


Fig. 2. p53 immunostains. p53 overexpression is not observed in endocervical glandular dysplasia (A), while one case of microglandular hyperplasia (B) shows positive staining, although in low intensity.

Table 4. Relationship between MIB-1 labelling index and p53 in adenocarcinoma

	p53		P value
	positive (n=7)	negative (n=30)	
MIB-1	62.86±12.06	63.43±15.20	NS

### 선암종에서 p53 단백질 및 CEA 발현과 MIB-1 표지 지수와의 관계

선암종에 있어서 p53 양성인 7예와 음성인 30예의 MIB-1 표지 지수를 비교한 결과, 각각  $62.86 \pm 12.06$ ,  $63.43 \pm 15.20$ 으로 p53 발현 유무에 따른 MIB-1 표지 지수의 차이는 없었다 (Table 4). 선암종은 모두 CEA 양성이고 높은 MIB-1 표지 지수를 보여 두 인자간의 밀접한 연관성을 보였다.

### 고찰

자궁경부 질환에 있어 Ki-67, PCNA, MIB-1 등을 이용한 세포증식능의 측정은 주로 편평상피 병변을 대상으로 한 연구에 국한되어 왔다.<sup>17,18</sup> 이들 연구에 의하면 이형성증의 정도가 심할수록 증식 지수도 증가한다는 비교적 일관된 결과와, MIB-1이 종양 세포 증식능의 표지자로서 매우 유용하다는 주장이 많다. 즉, PCNA는 긴 반감기 때문에 세포주기 내내 저농도로 나타날 수 있어<sup>19</sup> M주기 말에 빨리 파괴되어 Go기에는 나타나지 않는 Ki-67보다 증식력 측정이 민감하지 못하다는 단점이 있는 반면, Ki-67은 신선 조직을 이용해야 하는 단점이 있다. 최근 전자현미경 처리 후 파괴된 포매 조직에도 Ki-67염색이 가능하다는 보고가 있으나 MIB-1에 비해 그 반응성이 떨어지는 것으로 알려져 있다.<sup>20</sup>

선이형성증은 병변이 국소적이고 편평상피 병변과 동반되는 경우가 많으므로 쉽게 간과되어 온 질환이었다. 1970년대 후반 선암종의 전암 단계인 선상피내암종에 대한 개념이 새롭게 정립

되면서<sup>21</sup> 선상피내암종과 더불어 선이형성증에 대한 인식과 현미경적 경험도 증가하고 있다. 선이형성증은 선상피내암종 주변에서 흔히 발견되고 선상피내암종과 형태학적으로 유사하며 병변내에서 HPV DNA가 검출되는 점 등으로 인해 선암종의 전구 병변으로 추측되고 있다.<sup>22-24</sup> 그러나 선이형성증의 조직학적 진단 기준에 대해서는 현재까지 일치된 견해가 없으며 독립된 진단 용어로 인정하지 않으려는 시각도 있다.<sup>25</sup> 1986년 Brown 등<sup>8</sup>과 Gloor 등<sup>9</sup>은 선이형성증을 각각 두 등급과 세 등급으로 나누고 그 형태학적 특징을 정의한 바 있다. 특히 Gloor 등은 CIGN (cervical intraepithelial glandular neoplasia)이라는 용어를 사용하여 CIN의 전암 병변 분류 체계와 용어를 같이하여 이 병변의 연속성을 강조하였다. 그러나 이들이 제시한 체계는 복잡하고 등급화의 재현성이 낮아 최근에는 단순히 선이형성증으로만 분류해야 한다는 주장이 있다.<sup>1,26</sup> 본 연구에서 선이형성증의 진단 기준은 Brown 등<sup>8</sup>과 Gloor 등<sup>9</sup>이 제시한 형태학적 특징을 모두 수용하였으나 등급화는 하지 않았다. 본 연구에 포함된 선이형성증은 Gloor 등<sup>9</sup>의 2등급(CIGN II)과 Brown 등<sup>8</sup>의 저등급(low grade cervical glandular atypia)이 대부분이었다. 그 이유는 Gloor 등의 3등급이나 Brown 등의 고등급은 실제적으로 선상피내암종과의 감별이 매우 어렵기 때문에 이러한 병변들이 선상피내암종으로 분류되었을 가능성이 많다고 추측되기 때문이다. 본 연구에서 MIB-1 표지 지수는 선암종, 선이형성증, 양성 선상피 질환 등 세 군에서 유의한 차이를 보여 이 등<sup>27</sup>의 보고와 유사하였으나, 평균 표지 지수는 선암종의 경우 63.68%로 이 등의 54.9%보다 높게 나타났고 선이형성증의 경우 26.60%로 이 등의 35.1%보다 다소 낮은 경향을 보였다. 침윤성 선암종과 선상피내암종간의 MIB-1 표지 지수 차이는 거의 없어 두 질환의 감별에 MIB-1은 도움이 되지 않았다. 선이형성증의 MIB-1 표지 지수가 보고자에 따라 다른 이유도 이와 같이 적용된 진단 기준이 서로 다르기 때문일 것으로 생각된다. 양성 선상피 질환의 경우 MIB-1 양성 세포는 소수에서 흩어져 관찰되었으며 평균 지수는 16.03%로 다른 보고<sup>20,26</sup>보다 다소 높은 경향을 보였다. McCluggage 등<sup>20</sup>과 Cina 등<sup>28</sup>은 각각 30%와 40% 이상의 MIB-1 표지 지수를 보일 경우 악성 병변을 강력히 의심해야 한다고 하였으나, 본 연구에서는 반응성 선상피 비정형 1예와 미세선종식 1예에서 각각 36%의 높은 수치를 나타내어 그들의 해석과 부합하지 않은 결과를 보였다. 본 연구에서 이들 두 예의 현미경적 소견은 전형적인 양성 병변으로 선암종과의 감별에 어려움은 없었다.

p53 단백질은 5-10% 정도의 낮은 강도로 염색되었으며 각 질환간에 유의한 차이는 없었지만 주로 선암종에서 발현되는 양상을 보여 악성 종양의 진단을 결정하는 인자의 하나로 간주하여도 무방할 것으로 생각된다. 본 연구에서 선암종의 p53 단백질 양성률은 19%로 Holm 등<sup>29</sup>의 11%보다 약간 높았고 박 등<sup>30</sup>의 27.3%보다 다소 낮았으며 몇몇 다른 연구 결과<sup>20,28</sup>와 비교할 때 상당히 낮은 편이었다. 이러한 차이는 본 연구가 분화가 좋은 선

암종만을 대상으로 한 점에서도 기인했을 것으로 추정된다. 여러 연구자들의 보고<sup>20,28-30</sup>를 종합해보면 일반적으로 자궁경부 선암종의 p53 단백질 발현율이 다른 종양에 비해 매우 낮은 경향을 보였는데, 이것은 자궁경부에서 분화가 매우 좋은 선암종의 발암과정 초기에는 p53 유전자 돌연변이의 관여가 미약하고 다른 인자들이 관여한다는 점을 짐작하게 하는 것이다. 즉, 본 연구에서 병기가 낮고 분화가 좋은 선암종에서 p53 양성률이 낮은 결과는 p53 유전자 돌연변이가 선암종 발생의 후기에 관여할 것이라는 McCluggage 등<sup>20</sup>의 주장을 뒷받침한다고 생각되었다. 선상피내암종의 경우 본 연구의 20%에서 양성 반응을 보여 박 등<sup>30</sup> 보고와 유사하였으며 p53 단백질은 선암종으로부터 선상피내암종을 구분하는 데는 도움이 되지 않음을 알 수 있었다. 그러나 Cina 등<sup>28</sup>과 Holm 등<sup>29</sup>은 p53 단백질이 선암종에서는 발현되었지만 선상피내암종에서는 전혀 발현되지 않았다고 보고하여 본 연구 결과와는 차이를 보였다. p53 단백질은 선이형성증에서는 발현되지 않아, 박 등<sup>30</sup>이 지적하였듯이 선이형성증이 반응성 병변일 가능성을 배제할 수 없었다. p53 단백질은 양성 병변에서도 발현되었는데, Cina 등<sup>28</sup>의 연구에서처럼 본 연구에서도 미세선종식에서 발현된 예가 있었다. 그러나 McCluggage 등<sup>20</sup>과 박 등<sup>30</sup>은 음성 반응을 보고 한 바 있고, 양성 선상피 질환내에 미세선종식이 포함되지 않은 연구도 많아 이에 대해서는 더 많은 증례를 통한 검증이 있어야 할 것으로 생각된다. 선암종에서 p53 양성 유무와 MIB-1 표지 지수와의 상관성이 없었다.

CEA는 일반적으로 악성 병변에서만 발현된다고 알려져 있으나, 최소편위선암종(minimal deviation adenocarcinoma)에서처럼 악성 종양인데도 부분적으로 염색되거나 나타나지 않을 수도 있고, 예비 세포 증식이나 미성숙 편평화생 등의 양성 병변에서도 양성 반응을 일으킬 수 있다는 보고가 있어 그 신빙성이 의심되고 있다.<sup>15,16</sup> 본 연구에서도 CEA는 선암종, 선이형성증, 양성 선질환의 세 군간에 통계학적으로는 유의한 차이를 보였으나 모든 선상피 병변에서 비특이적으로 염색되는 양상을 보였다. 선암종의 경우 CEA는 전 예에서 미만성으로 강하게 염색된 반면, 비특 부분적이고 염색 정도가 약하기는 해도 선이형성증, 반응성 비정형, 미세선종식 등에서도 양성 반응을 보여 Cina 등<sup>28</sup>의 보고와 차이를 보였다. 선암종은 모두 CEA 양성이고 동시에 높은 MIB-1 표지지수를 보여 두 인자간의 밀접한 연관성을 보였는데, 이는 실제로 임상적 적용에 있어서 선상피 질환의 감별이 어려운 경우 두 단백질에 대한 염색을 함께 시행하는 것이 선암종을 감별하는 데 도움이 될 것이라는 점을 말해준다. 본 연구에서 CEA 양성이면서 MIB-1 표지지수가 40% 이상인 경우는 모두 선암종에 국한되어 나타났고 양성 병변이나 선이형성증 가운데 CEA 양성 반응과 40% 이상의 MIB-1 표지 지수를 보인 경우는 없었다. 이러한 결과는 CEA 양성 반응을 보이고 MIB-1 표지 지수가 40% 이상일 때 악성 병변일 가능성이 매우 높다는 Cina 등<sup>28</sup>의 주장과 잘 부합하는 소견으로 생각된다.

이상의 소견으로 MIB-1은 자궁경부의 양성 선상피 질환, 선이형성증, 선암종의 감별에 유용하다고 사료되며, p53은 선암종의 진단에 도움을 줄 것으로 생각되었다. CEA는 MIB-1과 병행할 경우 양성과 악성 선상피 질환의 감별에 도움이 될 것으로 판단되었다.

### 참고문헌

- Kurman R, Norris H, Wilkinson E. Tumor of the cervix, vagina and vulva. Atlas of Tumor Pathology. 3rd ed. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1992; 77-95.
- Vesterinen E, Forss M, Nieminen U. Increase of cervical adenocarcinoma: a report of 520 cases of cervical carcinoma including 112 tumors with glandular elements. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 49-53.
- Schwartz S, Weiss N. Increased incidence of adenocarcinoma of the cervix in young women in the United States. *Am J Epidemiol* 1986; 38: 399-44.
- Tobon H, Dave H. Adenocarcinoma in situ of the cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1988; 7: 139-51.
- Maier RC, Norris HJ. Coexistence of cervical intraepithelial neoplasia with primary adenocarcinoma of the endocervix. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 361-4.
- Duggan MA, McGregor SE, Benoit JL, et al. The human papillomavirus status of invasive cervical adenocarcinoma: a clinicopathological and outcome analysis. *Hum Pathol* 1995; 26: 319-25.
- Jaworski RC. Endocervical glandular dysplasia, adenocarcinoma in situ and early invasive (microinvasive) adenocarcinoma of the uterine cervix. *Semin Diagn Pathol* 1990; 7: 190-204.
- Brown LJ, Wells M. Cervical glandular atypia associated with squamous intraepithelial neoplasia: a premalignant lesion? *J Clin Pathol* 1986; 39: 22-8.
- Gloor E, Hurlimann J. Cervical intraepithelial glandular neoplasia (adenocarcinoma in situ and glandular dysplasia). A correlative study of 23 cases with histologic grading, histochemical analysis of mucins, and immunohistochemical determination of the affinity for four lectins. *Cancer* 1986; 58: 1272-80.
- Suh KS, Silverberg SG. Tubal metaplasia of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1992; 11: 89-95.
- Young RH, Scully RE. Atypical forms of microglandular hyperplasia of the cervix simulating carcinoma. A report of five cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 50-6.
- Fu YS, Berek JS, Hillborne LH. Diagnostic problems of in situ and invasive adenocarcinomas of the uterine cervix. *Appl Pathol* 1987; 5: 47-56.
- Barnard NJ, Pull PA, Lemoire NR, Koda N. Proliferative index in breast carcinoma determined in situ by Ki-67 immunostaining and its relationship to clinical and pathological variables. *J Pathol* 1987; 287-95.
- Bartek J, Bart Kova J, Vojtesek B, et al. Aberrant expression of the p53 oncoprotein is a common feature of a wide spectrum of human malignancies. *Oncogene* 1991; 6: 1699-703.
- Felix JC, Sherrod AE, Taylor CR. Gynecologic and testicular neoplasms. In: Taylor CR, Cote RJ, editors. *Immunomicroscopy: a diagnostic tool for the surgical pathologist*. Philadelphia: Saunders 1994; 238.
- Gilks CB, Young RH, Aguirre P, Delellis RA, Scully RE. Adenoma malignum (minimal deviation adenocarcinoma) of the uterine cervix. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 717-29.
- Konishi I, Fujii S, Nonagaki H, Nanbu Y, Iwai T, Mori T. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors, progesterone receptors, Ki-67 antigen and human papillomavirus DNA in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix. *Cancer* 1991; 68: 1340-50.
- Al-Saleh W, Delverme P, Greimers R, Fridman V, Doyen J, Boniver J. Assessment of Ki-67 antigen immunostaining in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. correlation with the histologic grade and human papillomavirus type. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 154-60.
- Morris GF, Matthews MB. Regulation of proliferating cell nuclear antigen during the cell cycle. *J Biol Chem* 1989; 264: 13856-64.
- McCluggage WG, Maxell P, McBride HA, Hamilton PW, Bharucha H. Monoclonal antibodies Ki-67 and MIB-1 in the distinction of tuboendometrial metaplasia from endocervical adenocarcinoma and adenocarcinoma in situ in formalin-fixed material. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14: 209-16.
- Cristopherson W, Nealon N, Gray L. Noninvasive precursor lesions of adenocarcinoma and mixed adenosquamous carcinoma of the cervix uteri. *Cancer* 1979; 44: 975-83.
- Higgins GD, Phillips GE, Smith LA, Uzelin DM, Burrell CJ. High prevalence of human papillomavirus transcripts in a grade of cervical intraepithelial glandular neoplasia. *Cancer* 1992; 70: 136-46.
- Lee KR, Howard P, Heintz NH, Collins CC. Low prevalence of human papillomavirus type 16 and 18 in cervical adenocarcinoma in situ, invasive adenocarcinoma and glandular dysplasia by polymerase chain reaction. *Mod Pathol* 1993; 6: 433-7.
- Tase T, Okagaki T, Clark BA, Twigg LB, Ostrow RS, Favas AJ. Human papillomavirus DNA in glandular dysplasia and microglandular hyperplasia: presumed precursors of adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 1005-8.
- Zaino RH. Glandular lesions of the uterine cervix. In: Silverberg SG, Sherman ME, *Pathology of the uterine corpus and cervix*. Unit-

- ed states and canadian academy of pathology. San Francisco, 1999; 25-47.
26. Casper GR, Ostor AG, Quinn MA. A clinicopathologic study of glandular dysplasia of the cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 166-70.
27. Lee ES, Kim IS. Use of monoclonal antibody MIB-1 in differential diagnosis of uterine cervical glandular neoplasm. *Int J Surg Pathol* 1999; 7: 89-95.
28. Cina SJ, Richardson MS, Austin RM, Kurman RJ. Immunohistochemical staining for Ki-67 antigen, carcinoembryonic antigen, and p53 in differential diagnosis of glandular lesions of the cervix. *Mod Pathol* 1997; 10: 176-80.
29. Holm R, Skmedal H, Helland JM. Immunohistochemical analysis of p53 protein overexpression in normal, premalignant and malignant tissues of the cervix uteri. *J Pathol* 1993; 189: 21-6.
30. Park SY, Sol MY, Yoon HK. Expressions of p53 and MIB-1 in glandular lesions of the uterine cervix. *Korean J Pathol* 1999; 33: 589-95.