

## 자궁경부 조직에서 산소 유리기 보집제 Superoxide dismutase(SOD)의 측정

아주대학교 의과대학 산부인과학교실  
유희석 · 정태영 · 김미란 · 장기홍 · 권혁찬 · 오기석

= Abstract =

### The Detection of Oxygen Free Radical Scavenger, Superoxide Dismutase(SOD) on the Uterine Cervical Tissue

Hee-Sug Ryu, M. D., Tai-Young Chung, M. D., Mi-Ran Kim, M. D., Ki-Hong Chang, M. D.,  
Hyuck-Chan Kwon, M. D., Kie Suk Oh, M. D.

*Department of Obstetrics and Gynecology Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

The superoxide anion, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical are oxygen free radicals which arise in cell metabolism and which are toxic to cells, with an important role in carcinogenesis. The measurement of the oxygen free radical is a problem due to the instantaneously changing nature, and therefore the superoxide dismutase(SOD) is employed which act as an oxygen free radical scavenger. The authors quantitatively analyzed the SOD levels in normal uterine cervix epithelium, cervical intraepithelial neoplasia, and in invasive cervical cancer patients by the SOD-525<sup>R</sup> spectrophotometric assay and compared the results between each group with respect to prognostic variables such as stage of disease, cell type, lymph node involvement, and SCC Ag(TA-4 Ag) levels.

The mean SOD levels were 0.41U/ml, 0.39U/ml and 0.73U/ml in the normal uterine cervix, intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer groups, respectively, showing statistically significant difference by the Oneway anova test( $p=0.05$ ). The mean SOD levels according to the stage of disease were 0.5U/ml, 0.62U/ml, and 1.15U/ml for stages Ia, Ib, and stage II and above( $p=0.029$ ). For the cell type the SOD levels were 0.77U/ml for squamous cell carcinoma and 0.57U/ml for adenocarcinoma( $p=0.15$ ). For cancer cell lymph node involvement cases, the mean SOD levels were 0.75U/ml and 0.57U/ml for lymph node involvement and no involvement respectively( $p=NS$ ). The mean SOD levels also did not show any significance when compared with SCC Ag levels where SOD was 0.78U/ml for SCC Ag levels of more than 2.0ng/ml, and 0.77U/ml for SCC Ag levels of less than 2.0ng/ml.

From the above results the authors conclude that SOD levels were higher in invasive cervical cancer tissues compared to intraepithelial neoplasia and normal cervical tissues, that SOD levels increased with higher stage of disease, and that there was no relationship between SOD levels and known prognostic variables such as cell type, lymph node involvement and SCC Ag level.

Key word : Oxygen Free Radical Scavenger, Superoxide dismutase(SOD), Cervical cancer

## I. 서 론

인체 대사 과정에서 발생하는 과산화 양이온(superoxide anion,  $O_2^-$ ), 과산화수소( $H_2O_2$ ), 그리고 수산화기(hydroxyl radical, OH) 등의 산소 유리기(oxygen free radical) 들은 세포에 강력한 독성을 미쳐서 염증, 암, 노화, 허혈, 당뇨 등의 병인의 하나로 작용하며, 특히 발암 과정에서 중요한 역할을 한다.<sup>1)</sup> 그러나 발암 과정에서의 산소 유리기의 역할을 알아보기 위한 암조직에서의 산소 유리기 농도의 측정은 산소 유리기 농도가 순간적으로 변하는 등의 기술적 문제로 제한되어 왔으며, 산소 유리기에 대한 세포 내의 보호기전인 항산화제(antioxidant)의 한 종류인 산소 유리기 보집제(oxygen free radical scavenger)를 측정하여서 간접적으로 조직 및 세포 내의 산소 유리기 농도 변화를 추정하는 방법이 널리 이용되고 있다.<sup>2)</sup> 이들 산소 유리기 보집제 중에서 금속함유효소(metalloenzyme)인 Superoxide dismutase(SOD) 치의 측정이 가장 많이 사용되고 있는데, SOD는 세포질 내에서는 Cu-SOD, Zn-SOD로서 존재하고 미토콘드리아에서는 Mn-SOD로 존재하며, in-vivo에서 산소 유리기로 인한 세포 손상에 대한 방어기전에서 우선적으로 작용하는 산소 유리기 보집제 역할을 한다.<sup>3-5)</sup>

저자들은 정상 자궁경부상피, 자궁경부 상피내종양 그리고 침윤성 자궁경부암 조직에서 SOD치를 분광측광법(Spectrophotometric assay)인 SOD-525<sup>R</sup> 방법<sup>6)</sup>을 이용하여 정량적으로 측정하여 각 군간의 차이를 비교하고, 자궁경부암 환자에서는 SOD치와 기존의 알려진 병기, 세포 형태, 종양세포 임파선 침윤 및 종양표지 물질 SCC Ag(TA-4Ag)치 등 자궁경부암 예후인자들과 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

## II. 연구 대상 및 방법

1995년 7월부터 1996년 6월까지 아주대학교병원 산부인과를 내원하여 병리조직학적으로 확진된 환자에서 조절편 생검기를 이용하여 자궁경부조직을 채취하여 섭씨 영하 70도에서 급속 냉각을 하여 초저온 냉동고에서 보존하였던 조직 중에서 무작위로 추출한 침윤성 자궁경부암 30예, 자궁경부상피내종양 10예 그리고 정상 자궁경부상피 조직 7예를 연구 대상으로 하였다. 30예의 침윤성 자궁경부암 환자 군을 병기별로 분류하였을 때 Stage Ia가 4예, Stage Ib가 19예 그리고 Stage IIb가 7예 있었고, 그 외에 세포 형태별로 분류하였을 때 편평세포암이 25예, 선세포암이 5예이었고, 수술 후 확인된 부대동맥 및 골반 임파절 종양세포 전이 여부에 의한 분류는 임파선 종양세포 음성이 15예, 양성인 4예이었으며 그리고 치료 전 종양표지 물질 SCC Ag치 2.0ng/ml을 기준으로 분류하였을 때 2.0ng/ml 이상이 12예, 2.0ng/ml 미만인 14예이었다.

SOD의 측정은 SOD-525<sup>R</sup> 방법(Nebot et al., 1993)을 사용하였는데, SOD-525<sup>R</sup> 방법은 테트라사이클릭 카테콜(tetracyclic catechol)이 SOD에 의하여 활성화되어 자가산화(activated autooxidation)되면서 발생하는 발색단(chromophore)을 가시광선 파장 525nm에서 측정하는 분광측광법(Spectrophotometric assay)으로서 상대적 SOD치를 측정하는 방법이다. 이 방법의 정확도(accuracy)는 표준편차 5% 이내이고, 민감도(sensitivity)는 0.2U/ml 미만이며, 장점으로는 소량의 표본에서도 검출이 가능하고, 짧은 시간에 반복 측정이 가능하며 측정 방법이 비교적 쉽다는 점 등이다.

자궁경부 조직에서의 측정방법은 조직균질기(tissue homogenizer)를 이용하여 각 조직을 균질화한 후 ice-cold 0.25 M sucrose solution 10%(w/v)에 섞어서 미량원심분리기(microcentrifuger)에서 8,500g

으로 10분간 원심분리하여 세포질 소기관(subcellular organelles)을 침전시킨 후 상층액 250 μl을 취한다. 이 상층액에서 실험 오류의 중요한 원인인 적혈구를 제거하기 위하여 ice-cooled ethanol/chloroform 62.5/37.5(v/v) 용액 400 μl와 30초간 혼합한 후 4℃ 원심분리기에서 3,000rpm으로 5분간 원심분리하여 상층액을 다른 튜브에 취하여 냉장고(2-8℃)에 저장하였다.

SOD치를 측정하기 위하여 대조군과 표본군의 두 용액을 Table 1과 같이 만들었다.

Table 1. 대조군과 표본군 2 용액(Distinct dilutions)

	대조군	표본군
Sol R2	30ul	30ul
D.W.	40ul	-
sample	-	40ul
Sol 3	900ul	900ul

Sol R2 : Solution of reagent R2(mercaptan scavenger) in DMSO containing 25% ethylene glycol(W/V)

D.W. : Distilled Water

Sol 3 : Buffer solution titrated to pH = 8.8(at 37℃), and which contains 0.11 mM diethylenetriaminepentaacetic acid (DPTA)

Sol R1 : Solution of chromatogenic reagent R1 in 3.2 x 10<sup>-2</sup> M HCl

두 용액을 37℃에서 1분 내지 1분 30초간 배양한 후 30 μl의 Sol R1을 추가하고 10초간 혼합하여 분광측광기(Spectrophotometer:Ultraspec 3000, Pharmacia)의 파장 525nm에서 1분간 측정하였다. 이렇게 측정된 표본군 값을 Vs, 대조군 값을 Vc로 다음의 공식에 의하여 최종 SOD치를 산정하였다.

$$Y = 1 + X/(aX + b)$$

$$\frac{V_s}{V_c} = \frac{(SOD)}{1 + a(SOD) + b} \quad a = 0.073, b = 0.93$$

$$SOD = \frac{b(V_s - V_c)}{aV_s - (a + 1)V_c} = \frac{0.93(V_s - V_c)}{0.073V_s - 1.073V_c}$$

측정한 각 군간의 SOD치의 통계학적 비교는 Oneway anova test와 Non parametric test를 사용하였다.

### III. 연구 결과

SOD의 평균치는 각각 정상 자궁경부에서 0.41 U/ml, 자궁경부 상피내종양에서 0.39U/ml 그리고 자궁경부암에서 0.73U/ml였으며 정상군 및 상피내 종양군의 평균치와 자궁경부암군의 평균치는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Oneway anova test, p=0.05)(Fig. 1). 자궁경부암 군에서 병기에 따른 평균치는 Stage Ia에서 0.5 U/ml, Stage Ib에서 0.62 U/ml, Stage II 이상에서 1.15 U/ml로 역시 통계학적으로 유의하였고(Oneway anova test, p= 0.029)(Fig. 2), 세포형태에 따른 평균치는 편평상피암에서 0.77 U/ml, 선암에서 0.57 U/ml이었고(NPT, p=0.15)(Fig. 3), 임파선 양성 유무에 따른 평균치는 양성시 0.75 U/ml, 음성시 0.57 U/ml(NPT, p= NS)(Fig. 4)로 그리고 혈중 종양표지 물질인 SCC Ag 2.0 ng/ml 을 기준으로 나눈 군의 SOD 평균치는 2.0 ng/ml 이상 군에서 0.78 U/ml, 이하군 0.77 U/ml (NPT, p=NS)(Fig. 5)로 통계학적 유의성이 없었다.

### IV. 고 찰

산소 유리기(Oxygen free radical)는 산소의 불완전한 환원으로 생성되는 하나 이상의 전자가 부족한 산소 산물로서, 세포 내에서 전체 산소 소모량의 약 1-2%가 산소 유리기로 발생하고 연쇄반응으로 끊임없이 생성되며 단시간 동안 존재한다. 이러한 산소 유리기는 유산소 상태의 세포 내에서 발생하여 세포의 주요 성분인 지질, 단백질, 핵산 등을 파괴하는 유해한 작용을 하나, 세포 내에는 산소 유리기로부터 세포내 성분을 보호하는 항산화 방어계(antioxidant defence mechanism)도 같이 존재한다.<sup>7,8)</sup> 항산화 방어계는 혈장에 있는 세포의 항산화계와 소거효소 및 유기질 항산화계로 대별할 수 있다.<sup>9)</sup> 즉 유리 산소기는 in vivo에서 발암물질로 작용하며,<sup>10)</sup> 항산화계는 유리산소기를 제거함으로써 항암작용(anticarcinogen)을 한다고 할 수 있다.<sup>11)</sup> 이렇게 항산화계가 존재함에도 불구하고 과량의 산소 유리기가 발생하여 산소 유리기에 의해 손상된 단백질<sup>12)</sup>과 DNA<sup>13)</sup>가 오랜기간 축적되게되면 노화와 관련된 질환들인 동맥경화증, 관절염, 치매 같은 퇴행성 신경증, 본태성 고혈압 및 암 등이 발생한다<sup>11)</sup>고 알려져 있다.

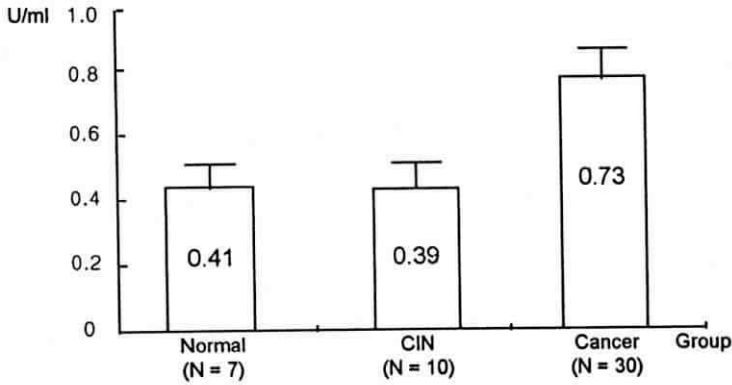


Fig. 1. The mean value of SOD in normal cervical epithelium, cervical intraepithelial neoplasia(CIN) and invasive cervical cancer (p-value : 0.05)

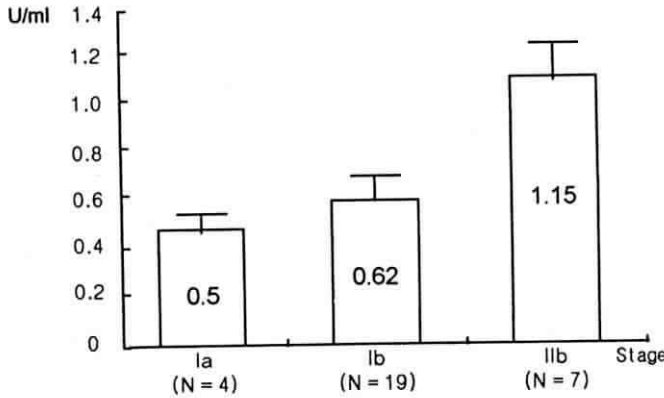


Fig. 2. The mean value of SOD in invasive cervical cancer according to stage(p-value : 0.029)

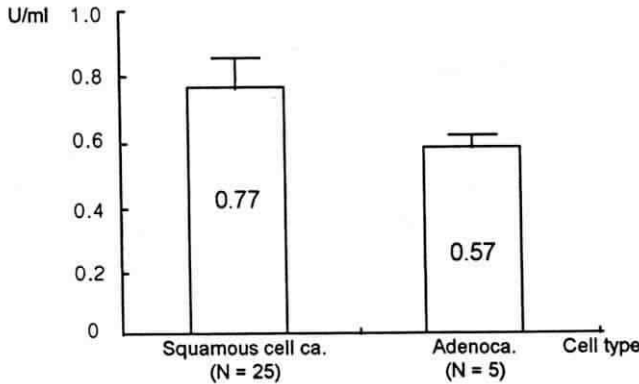


Fig. 3. The mean value of SOD in invasive cervical cancer according to cell type(p value : 0.15)

발암 과정의 3단계(3 Stage Model)에서의 산소 유리기의 역할은 각 단계별로 유해한 작용을 하여 발암 과정에 관여하는 것으로 알려져 왔는데, 발암 시작 단계(initiation)에서 산소 유리기는 체세포 내에서 핵산을 파괴하여 DNA의 돌연변이(mutation)를 유도하며,<sup>14)</sup> 두 번째 단계인 촉진기(promotion)에서는 기왕에 변형된 세포군(cell clone)의 종양확산(tumorigenic expansion)을 증진하며,<sup>15)</sup> 끝으로 진행기(progression)에서는 종양의 악성화(malignant

conversion)를 촉진한다.<sup>16)</sup> 실제로 수많은 신체 내외의 발암인들이 in vivo에서 산소 유리기를 증가시키며,<sup>17-19)</sup> 그에 따른 항산화 방어기전이 정상적으로 대응할 때 산소 유리기를 제거하여 암 발생을 감소시킬 수 있다.<sup>6,20)</sup>

산소 유리기의 측정 방법 중에서 산소 유리기에 대한 방어기전인 산소 유리기 보집제를 측정하여 산소 유리기 활동을 간접적으로 추정하는 방법이 널리 사용되고 있는데, 특히 산소 유리기 발생으로 인한

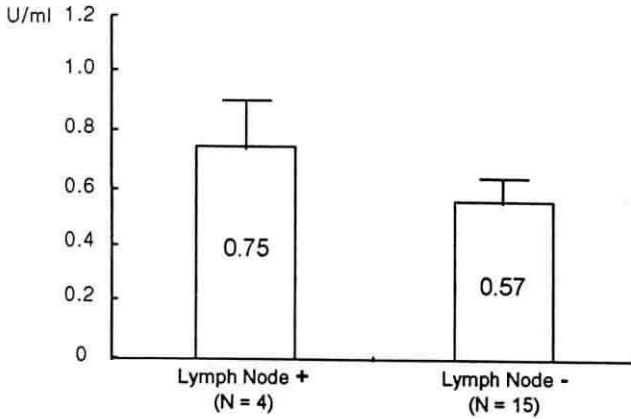


Fig. 4. The mean value of SOD in invasive cervical cancer according to cancer cell lymph node positivity (NPT : NS)

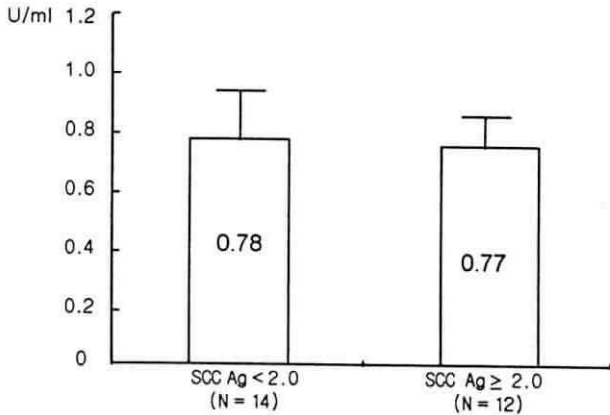


Fig. 5. The mean value of SOD in invasive cervical cancer according to SCC Ag level(NPT : NS)

세포 손상시 그에 대한 방어기전의 시작단계에서 매우 중요한 역할을 하는 산소 유리기 보집제인 SOD치를 측정하는 방법이 가장 많이 사용되고 있다.<sup>2)</sup> 저자들은 생쥐 배아 배양시에 배양액에 SOD를 첨가하여 산소 유리기를 저하시켜서 생쥐 배아 발달이 현저히 호전되는 것을 보고한 바 있다.<sup>21)</sup>

종양 조직에서 측정된 SOD치에 대한 보고는 다양한데, 우선 종양 조직과 정상 조직 간에 차이가 없다는 보고로서 Casado 등<sup>22)</sup>은 몇 종류의 암환자 혈액에서 측정된 SOD치가 정상대조군과 차이가 없다고 하였고, Durak 등<sup>23)</sup>은 위암환자의 위액과 정상인의 위액 간에 차이가 없다고 하였다. 일반적으로 종양 조직에서 정상 조직보다 낮다는 보고가 많으며,<sup>24)</sup> Durak 등<sup>25)</sup>은 방광암에서, Maneba 등<sup>26)</sup>은 췌장암에서, Juruga 등<sup>27)</sup>은 폐암에서, St. Clair와 Holland<sup>28)</sup>는 대장암의 경우에서 측정된 SOD치가 각각 대조군인 정상세포보다 낮다고 보고하였다. 반대로 Beno 등<sup>29)</sup>은 위암에서 그리고 Pogrebniak 등<sup>30)</sup>은 폐암조직에서 측정된 SOD치가 정상 조직에서

보다 높다고 보고하였다. 한편 부인종양에서는 Ishikawa 등<sup>31)</sup>은 난소암환자의 혈액의 약 50%에서 SOD치가 150ng/ml 이상으로 높게 나타난다는 것을 확인하면서 정상인의 경우는 1% 미만만이 150ng/ml 이상으로 나타난다고 하였으며, Taniguchi 등<sup>32)</sup>은 난소암 환자의 혈액에서 SOD치가 정상인에 비하여 유의하게 높아서 난소암의 진단 및 추적 관찰시 유의한 지표로 사용할 수 있다고 하였으나 이 보고에서의 SOD치 측정은 실제 난소암 조직에서 측정된 것이 아닌 환자 혈액내 측정치로서 그 의미는 제한적이라고 하겠다. 최근 Nakano 등<sup>33)</sup>은 자궁경부암 환자의 암조직에서 SOD를 면역조직화학적 방법으로 측정하여 양성으로 나타난 환자의 치료실패율이 높은 점을 확인하고, 자궁경부암 환자의 암조직에서 방사선 치료 전에 면역조직화학적으로 측정된 SOD의 양성 여부가 방사선 치료 후 재발 예측인자로 중요하다고 하였다.

본 연구에서 자궁경부의 정상 상피조직, 상피내종양 조직, 침윤성 자궁경부암 조직에서 측정된 SOD

치는 침윤성암 군에서 유의있게 높았으며 병기가 진행될수록 SOD의 치도 증가하는 양상을 보였는데, 이 결과는 침윤성 자궁경부암 환자에서 또한 병기가 진행될수록 자궁경부 상피조직에서 산소 유리기에 대한 세포내 방어기전인 항산화계가 항진되어 있는 증거로서, 이는 산소 유리기가 많이 발생하여 발암 과정에 관여한 것을 간접적으로 시사해 주는 결과로 사료된다. 따라서 침윤성 자궁경부암 환자의 자궁경부상피조직에서 측정된 SOD치는 침윤성 자궁경부암 환자의 예후인자로서의 의의도 있는 것으로 사료되나 보다 많은 환자를 대상으로 연구가 필요하다고 하겠다. 그러나 임파선 암세포 침윤, 세포형태 그리고 SCC Ag치 등의 불량 예후인자와는 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

## V. 결 론

1995년 7월부터 1996년 6월까지 아주대학교 병원 산부인과를 내원하여 병리조직학적으로 확진된 치료를 받았던 환자를 대상으로 무작위로 추출된 침윤성 자궁경부암 30예(병기별로 분류하였을 때 Stage Ia가 4예, Stage Ib가 19예 그리고 Stage IIb가 7예), 자궁경부 상피내종양 10예 그리고 정상 자궁경부상피 조직 7예를 대상으로 산소 유리기에 대한 세포내 방어기전인 항산화계의 일종이며, 조직내 산소 유리기 활동을 간접적으로 알 수 있는 산소 유리기 보집제 SOD치를 SOD-525<sup>R</sup> 방법을 사용하여 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 자궁경부 조직에서 측정된 SOD치는 침윤성암조직에서 상피내종양 및 정상 조직에 비하여 통계학적으로 유의하게 높았다.

2. 침윤성암 군에서는 측정된 SOD치는 병기가 높을수록 증가함을 알 수 있었다.

3. 침윤성암 군에서 측정된 SOD치는 기존의 알려진 침윤성 자궁경부암의 예후인자인 종양세포 형태, 종양세포 임파선 침윤 및 SCC치 등과는 무관하였다.

## - References -

1. Dreher D, Junod AF : Role of oxygen free radicals in cancer development. *Eur J Cancer* 1996;32A No1:30-38.
2. Omar BA, Flores SC, McCord JM : Superoxide dismutase: Pharmacological developments and applications. *Adv Pharmacol* 1992;23:109-161.
3. McCord JM, Fridovich I : Superoxide dismutase : An enzyme function for erythrocyte(hemocuprein). *J Biol Chem* 1969;244:6049-6055.
4. McCord JM : Oxygen derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985;312:159-163.
5. Beyer W, Imalay J, Fridovich I : Superoxide dismutases. *Progress in Nucleic Acid Resear & Molecul Biol* 1991;40:221-253.
6. Nebot C, Moutet M, Huet P et al. : Spectrophotometric assay of superoxide dismutase activity based on the activated autoxidation of a teracyclic catechol. *Anal Biochem* 1993;214:442.
7. Janssen YMW, Van Houten B, Borm PJA et al. : Cell and tissue responses to oxidative damage. *Lab Invest* 1993;69:261-274.
8. Yu BP : Cellular defences against damage from reactive oxyge species. *Biol Rev* 1994;74:139-162.
9. 함기백 : 소화기 질환에서 유리기의 응용. *대한의사협회지* 1996;39(7):891-897.
10. Cerutti PA : Oxy-radicals and cancer. *Lancet* 1994; 344:862-863.
11. Ames NB, Shigenaga MK, Hagen TM : Oxidants, antioxidants and degenerative diseases of aging. *Proc Natl Aca Sci USA* 1993;90:7915-7922.
12. Davies KJ : Protein modification by oxidants and the role of proteolytic enzymes. *Biochem Soc Transact* 1993;21:346-353.
13. Lindahl T : Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature* 1993;362:709-715.
14. Hussain SP, Aguilar F, Amstad P et al. : Oxy-radical induced mutagenesis of hot spot codons 248 and 249 of the human p53 gene. *Oncogene* 1994; 9:2277-2281.
15. Nakamura Y, Gindhart T Wintersyein D et al. : Early superoxide dismutase-sensitive event promoters neoplastic transformation in mouse epidermal JB6 cells. *Carcinogenesis* 1988;9:203-207.
16. Salim AS : The permissive role of oxygen derived free radicals in the development of colon cancer in

- rat. A new theory for carcinogenesis. *Int J Cancer* 1993;53:1031-1035.
17. Weitzman SA, Stossel TP : Mutation caused by human phagocytes. *Science* 1981;212:546-547.
  18. Mason RP, Chignell CF : Free radicals in pharmacology and toxicology. *Pharmacol rev* 1982;33:189-211.
  19. Nakayama T, Nagata C, Kodama M et al. : Cigarette-smoke induced DNA single-strand breaks in human cells. *Nature* 1985;314:462-464.
  20. Ames NB : Dietary carcinogens and anticarcinogens. Oxygen radicals and degenerative diseases. *Science* 1983;221:1256-1264.
  21. 김미란, 권혁찬, 유희석, 황경주, 홍순정, 박지영, 김선영, 이영돈, 오기석 : 생쥐 초기 배아 배양에 있어서 산소 유리기 보집제인 Superoxide dismutase(SOD)가 미치는 영향. 1996, 78차 대한산부인과학회 추계학술대회지 114.
  22. Casado A, de-la-Torre R, Lopez-Fernandez ME : Superoxide dismutase and catalase blood levels in patients with malignant diseases. *Cancer Lett* 1995; 93(2):187-192.
  23. Durak I, Ormeci N, Akyol O et al. : Adenine deaminase, 5'-nucleotide, xanthine oxidase, superoxide dismutase, and catalase activities in gastric juices from patients with gastric cancer, ulcer, and atrophic gastritis. *Dig Dis Sci* 1994;39(4):721-728.
  24. Sun Y : Free radicals, antioxidant enzymes, and carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 1990;8(6):583-599.
  25. Durak I, Perk H, Kavutcu M et al. : Adenine deaminase, 5'-nucleotide, xanthine oxidase, superoxide dismutase, and catalase activities in cancerous and noncancerous human bladder tissues. *Free Radic Biol Med* 1994;16(6):825-831.
  26. Manebe T, Asano N, Yoshimura T et al. : Effect of synthetic protease inhibitor on histologic changes and free radical activity in hamsters with pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 1993;28(8):719-724.
  27. Jaruga P, Zastawny TH, Skokowski J et al. : Oxidative DNA base damage and antioxidant enzyme activities in human lung cancer. *FEBS Lett* 1994;341(1):59-64.
  28. St. Clair DK, Holland JC : Complementary encoding human colon cancer manganese superoxide dismutase and the expression of its gene in human cells. *Cancer Resear* 1991;51:939-943.
  29. Beno I, Volkova K, Straruchova M : Gastric mucosa antioxidant activity in patients at increased risk of gastric cancer. *Neoplasma* 1993;40:315-319.
  30. Pogrebniak HW, Prtewitt TW, Matthews WA et al. : Tumor necrosis factor alpha alters response of lung cancer cells to oxidative stress. *J Thorac Cardiovasc Sur* 1991;102(6):904-907.
  31. Ishikawa M : Reactivity of a Monoclonal antibody to Manganese superoxide dismutase with human ovarian carcinoma. *Cancer Resear* 1990;50:2538-2542.
  32. Taniguchi N, Ishikawa M, Kawaguchi T et al. : Expression of Mn-superoxide dismutase in carcinogenesis. *Tohoku J Exp Med* 1990;168:105-111.
  33. Nakano T, Oka K, Taniguchi N : Manganese superoxide dismutase expression correlates with p53 status and local recurrence of cervical carcinoma treated with radiation therapy. *Cancer Resear* 1996;56:2771-2775.