

□ 원 저 □

## 소세포 폐암에서 DNA 배수성과 생존 기간과의 관계

원광대학교 의과대학 내과학교실

송중호 · 양세훈 · 정병학 · 정은택

= Abstract =

### Relationship between DNA ploidy and Survival Time in Small Cell Lung Cancer

Joong Ho Song, M.D., Se Hoon Yang, M.D., Byung Hak Jung, M.D. and Eun Taik Jeong, M.D.

*Department of Internal Medicine, Wonkwang University College of Medicine, Iri, Korea*

**Background:** Flow cytometric study has been used to measure the DNA content of solid tumors for the last decade. DNA ploidy is an important property commonly measured by flow cytometry. The possibility to study archival paraffin-embedded tumors has hastened an appreciation of prognostic utility of this method.

The aim of this study is to look for biologic prognostic indicator for survival time of patients with small cell carcinoma of lung in addition to the well known clinical prognostic factors.

**Method:** DNA ploidy was measured by flow cytometric method using tumor cells isolated from paraffin embedded tissue. To evaluate the prognostic significance, DNA ploidy of small cell lung cancer was analysed in 42 patients who died after receiving anticancer chemotherapy.

**Results:**

- 1) Mean survival time of all patients was 190(±156) days. Survival time was shortened, when TNM stage and PS scale were advanced.
- 2) 62% of all patients was DNA aneuploidy. DNA ploidy had nothing to do with advance of TNM stage and PS scale.
- 3) Mean survival time of aneuploid tumor was significantly shorter(138±90 days) than that of diploid tumors(272±197 days).(p<0.001)
- 4) To exclude the influence of clinical prognostic factors such as TNM stage and PS scale, the analysis was restricted to subgroups of identical stage. We were able to find the same tendency.

**Conclusion:** DNA ploidy is an independent prognostic factor in small cell lung cancer.

**Key Words:** Small cell lung cancer, DNA ploidy, Survival time

### 서 론

종양세포는 그 자체의 비정상적인 세포성장이라는

생물학적 특징이 있다. 이러한 특성중의 하나로 세포내 DNA의 양적 변화를 들 수 있다. 종양세포내 DNA의 양적 변화로서 정상 세포의 DNA가 진배수성(이하 diploidy)인데 비해서 종양세포는 DNA가 비배수성(이

하 aneuploidy)을 나타낼 수 있다. 종양세포의 DNA 정량에 의한 배수성(이하 ploidy) 여부가 종양의 생물학적 습성과 밀접한 관계가 있으며 이러한 분석 결과에 의해서 종양의 예후추정이나 치료계획 수립에 DNA의 ploidy 여부를 이용하려 하고 있다. 이러한 연구의 최근 경향에 의하면 일반적으로 aneuploidy가 diploidy보다 세포성장이 빠른 편으로서 임상 예후도 비교적 좋지 않은 편으로 보고되고 있다<sup>1,2)</sup>.

인체의 원발성 폐암은 최근 여러가지 치료방법의 개발에도 불구하고 아직까지는 예후가 좋지 않은 종양에 포함되고 있다. 원발성 폐암은 조직병리학적으론 편평상피암, 선암, 대세포암 그리고 소세포암으로 분류되는데, 전자 3가지 폐암에 비하여 소세포암은 종양용적 배가 시간이 매우 빠르고(30일 정도)<sup>3)</sup>, 실제적으로도 임상양상, 예후경과, 치료의 방법, 치료에 대한 반응들이 편평상피암, 선암, 대세포암은 서로 유사하여 비소세포 폐암으로 구분하여 소세포 폐암과 비교시키고 있다.

이러한 폐암의 치료계획과 예후추정에 주로 사용되는 방법은 이미 설명한 조직병리학적 구분, 종양의 전이를 해부학적으로 기술하는 TNM 병기, 그리고 환자의 임상 양태를 측정하는 performance status scale(이하 PS scale)이 있다.

그러나, 이러한 방법은 폐암의 진행정도만을 간접적으로 반영할 뿐이지 폐암의 종양생물학적 특성을 직접적으로 반영시키지는 못한다. 이에 저자는 원발성 폐암 중 소세포 폐암으로 진단받고 나서, 2회 이상의 항암화학요법을 실시받은 후 사망한 42명의 환자를 대상으로 암조직의 DNA ploidy의 여부를 측정하여 생존기간과 비교하여 보았다.

여기에 사용된 방법은 최근에 사용의 범위가 확대되고 있는 유식세포분석법을 이용하였다. 이 방법은 DNA에 정량적으로 결합할 수 있는 형광물질을 결합시켜 LASER로서 DNA 양을 정량화하였으며, 이 방법의 장점은 가검물로서 신선조직 외에도 paraffin에 보관된 조직이 이용 가능하므로 임상적으로 예후의 소급 추적이 가능하다.

## 대상 및 방법

1990년부터 1991년까지 원광대학병원에서 소세포 폐암으로 진단받고, 2회 이상의 화학요법을 실시받은 후, 최소 2년 이상의 후향적 추적에 의해 사망이 확인된 42례를 대상으로 하여, paraffin에 보관된 병리조직을 유식세포분석기로서 DNA 분석하여, DNA 배수성을 결정하고 배수성 여부를 TNM 병기 및 PS scale, 화학요법의 실시 횟수 등으로 구분하여 각 군의 생존기간을 서로 비교하였다. 여기에 사용된 TNM 병기는 New International method이며, PS scale은 Zubrod 법에 의하였다. 치료방법은 제한기, 전이기 모두 화학요법만 실시하였고, 실시한 화학요법의 구성은 CAV(Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine 요법을 2회 실시한 후 반응이 양호하면 CAV를 지속하였고, 반응이 불량하면 EP(Etoposide, Cis-platin) 요법을 실시하였으며, 화학요법의 실시 횟수는 총 6회까지로 하였다. 대상군에 대한 성별, 연령, TNM 병기, PS scale, 화학요법의 실시 횟수에 의한 구분은 Table 1과 같다.

DNA 분석방법은 paraffin에 고정된 조직을 30~50 micro m.정도의 두께로 절편하여 시작하였다. DNA 분석을 위한 paraffin 절편조직에 의한 단일세포 부유액은 Hedley 등<sup>4)</sup>의 방법을 이용하여 만들었다. 먼저 Histoclear를 이용하여 paraffin을 제거하고 100%, 95

Table 1. Clinical Features of Patients

|                       | SCLC(n=42) |
|-----------------------|------------|
| Sex(M:F)              | 34:8       |
| Age(mean of years±SD) | 64.3±9.9   |
| TNM stage(cases)      |            |
| limited               | 17         |
| extensive             | 25         |
| PS scale(cases)       |            |
| 0, 1                  | 33         |
| 2, 3                  | 9          |
| Chemotherapy(cases)   |            |
| 2, 3 times            | 19         |
| 4~6 times             | 23         |

SCLC: Small Cell Lung Cancer

%, 75%, 50% ethanol에 연속적으로 처리하여 재수화시켰다. 재수화의 마지막 단계로 증류수에 4시간 정도 방치한 후 0.5% pepsin 용액을 첨가하고 37°C에서 1시간 방치하여 단일세포 부유액을 얻어내었다. 채취된 단일세포 부유액은 phosphate buffer saline(pH 7.2)으로 세척한 후 세포수가 10<sup>6</sup>/ml 정도로 되게 조정된 후 propidium iodide(Sigma Co.) 용액으로 DNA를 염색한 후 다시 RNase를 이용하여 RNA를 제거하였다. propidium iodide 용액에 의한 염색이 끝난 후 단일세포 부유액은 40 micro m.의 nylon 망으로 거른 후 전체 세포수가 10<sup>4</sup> 정도이면 시료로서 분석이 가능하였다.

사용된 유식세포 분석기는 FACStar(Fluorescent Activated Cell Sorter, Becton Dickinson Immunocytometry System, USA)로서 488nm의 파장을 발산하는 Argon LASER를 갖추고 있다. DNA 양을 측정하기 위해 사용되는 DNA 염색물질인 propidium iodide는 488nm의 파장에서 610nm의 파장으로 작동되는 형광 물질로서, 형광의 발하는 강도에 따라 DNA의 양을 측정할 수 있다. 시료의 신뢰도를 위해서 CV(Coefficient of Variation)가 8 이하인 경우만을 채택하였으며, FACStar에 내장되어진 BDIS(Becton Dickinson Immunocytometry System)에 의한 Consort 30 program을 이용하여 결과를 얻어내었다.

그리고 환자의 진단 당시부터 사망일까지의 생존기간은 병력지에 기록된 주소로서 동, 면 사무소 또는 거주지 방문확인이나 우편, 전화에 의한 확인으로 파악하였으며, 이에 따른 통계처리는 비모수 통계인 Mann-Whitney U 검정으로 하였다.

## 결 과

Table 2에 보이는 바와 같이, 전체 대상군의 평균 생존기간은 190(±156)일 이었고, TNM 병기에 의한 제한기의 평균 생존기간은 296(±179)일로서 전이기의 121(±85)일보다 유의하게(p<0.001) 연장되어 있으며, PS scale로 구분하면 Zubrod PS scale 0, 1은 224(±161)일, scale 2, 3은 76(±27)일로서 역시 유의한(p<0.01) 차이를 보여주고 있다. 항암화학요법의 실시 횟수별로 구분해 보면, 2, 3회 실시한 경우는 평균 생존기

Table 2. Mean Survival Time of Patients

|              |        | SCLC(n=42)   |
|--------------|--------|--------------|
| Total        |        | 190±156 days |
| TNM stage    |        |              |
| limited      | (n=17) | 296±179 days |
| extensive    | (n=25) | 121±85*      |
| PS scale     |        |              |
| 0, 1         | (n=33) | 224±161 days |
| 2, 3         | (n= 9) | 76± 27**     |
| Chemotherapy |        |              |
| 2, 3 times   | (n=19) | 105±138 days |
| 4~6 times    | (n=23) | 264±133*     |

SCLC: Small Cell Lung Cancer

\* P<0.001, \*\* P<0.01

Table 3. Incidence of DNA Aneuploidy

|              |        | SCLC(n=42) |
|--------------|--------|------------|
| Total        |        | 25/42(60%) |
| TNM stage    |        |            |
| limited      | (n=17) | 8/17(47%)  |
| extensive    | (n=25) | 17/25(68%) |
| PS scale     |        |            |
| 0, 1         | (n=33) | 20/33(61%) |
| 2, 3         | (n= 9) | 5/ 9(56%)  |
| Chemotherapy |        |            |
| 2, 3 times   | (n=19) | 13/19(68%) |
| 4~6          | (n=23) | 12/23(52%) |

SCLC: Small Cell Lung Cancer

간이 105(±138)일로서 4~6회 실시한 군의 264(±133)일 보다 유의하게(p<0.001) 짧음을 볼 수 있다.

대상군에 있어서의 DNA aneuploidy의 발현 빈도는 Table 3과 같다. 전체에 있어서 aneuploidy는 60%(25/42)의 비율로 발견되었다. 이를 다시 TNM 병기, PS scale 및 화학요법 실시 횟수로 구분하여 비교해 보면 제한기가 47%(8/17), 전이기가 68%(17/25)였고, PS scale 0, 1이 61%(20/33), 2, 3이 56%(5/9)였으며, 화학요법 실시 횟수 2~3회 군이 68%(13/19), 4~6회 군이 52%(12/23)였다.

대상군을 diploidy 군과 aneuploidy 군으로 구분하여 평균 생존기간을 비교하여 보았다. diploidy 군은 272(±197)일, aneuploidy 군은 138(±90)일로서 통계학

**Table 4. Mean Survival Time of Patients according to DNA Ploidy and TNM Stage**

|           | Total             | Aneuploidy       | Diploidy            |
|-----------|-------------------|------------------|---------------------|
| Total     | 190±156<br>(n=42) | 138±90<br>(n=25) | 272±197*<br>(n=17)  |
| TNM stage |                   |                  |                     |
| limited   | 296±179<br>(n=17) | 226±94<br>(n= 8) | 359±216<br>(n= 9)   |
| extensive | 121± 85<br>(n=25) | 97±50<br>(n=17)  | 173±120**<br>(n= 8) |

\* P<0.001, \*\* P<0.05

적으로 유의한(p<0.001) 차이를 보여주었다. 이러한 유의성에 대한 TNM 병기, PS scale, 화학요법의 영향을 배제시키기 위해서, 같은 TNM 병기, PS scale 군에서 diploidy와 aneuploidy로 다시 구분하여 평균 생존기간을 비교해 보았다. Table 4에서 보는 바와 같이, TNM 병기상 제한기에서는 diploidy 군이 359(± 216)일, aneuploidy 군이 226(± 94)일로서 통계학적 유의성은 없으나 서로 차이가 있었으며, 전이기에서는 diploidy 군이 173(± 120)일로서 aneuploidy 군의 97(± 50)일 보다 통계학적으로 유의하게(p<0.05) 차이가 있었다.

PS scale로 구분한 Table 5에서도 PS scale 상 0, 1군에서는 평균 생존기간이 diploidy 군이 329(±190)일로서 aneuploidy 군의 155(± 92)일보다 통계학적으로 유의한(p<0.01) 차이가 있었으며, PS scale 2, 3군에서는 통계적 유의성은 없으나 diploidy 군이 84(±30)일로서 aneuploidy 군의 70(± 26)일보다 연장되었음을 볼 수 있다. 일반적으로 흔히 이용되는 예후추정인자인 TNM 병기, PS scale 별로 전체 대상군을 구분하여 비교해 보아도 역시 aneuploidy 군이 diploidy 군보다 비교적 유의하게 생존기간이 짧음을 볼 수 있다.

DNA ploidy 여부에 따른 생존기간의 차이에 대한 항암화학요법의 효과에 따른 영향을 배제키 위해서 역시 같은 방법으로 비교해 보았다(Table 6). 화학요법 2, 3회 실시한 군에서 평균 생존기간이 diploidy 군은 182(±239)일, aneuploidy 군은 70(±22)일 이었으나 유의성은 없었고, 화학요법 4~6회 실시한 군에서는 diploi-

**Table 5. Mean Survival Time of Patients according to DNA Ploidy and PS Scale**

|          | Total             | Aneuploidy        | Diploidy            |
|----------|-------------------|-------------------|---------------------|
| Total    | 190±156<br>(n=42) | 138± 90<br>(n=25) | 272±197 *<br>(n=17) |
| PS scale |                   |                   |                     |
| 0, 1     | 224±161<br>(n=33) | 155± 92<br>(n=20) | 329±190**<br>(n=13) |
| 2, 3     | 76± 27<br>(n= 9)  | 70± 26<br>(n= 5)  | 84± 30<br>(n= 4)    |

\* P<0.001, \*\* P<0.01

**Table 6. Mean Survival Time of Patients according to DNA Ploidy and Chemotherapy**

|              | Total             | Aneuploidy        | Diploidy            |
|--------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| Total        | 190±156<br>(n=42) | 138± 90<br>(n=25) | 272±197*<br>(n=17)  |
| Chemotherapy |                   |                   |                     |
| 2, 3 times   | 105±138<br>(n=19) | 70± 22<br>(n=13)  | 182±239<br>(n= 6)   |
| 4~6 times    | 264±133<br>(n=23) | 210± 74<br>(n=12) | 321±162**<br>(n=11) |

\* P<0.001, \*\* P<0.05

dy 군이 321(±162)일로서 aneuploidy 군의 210(±74)일보다 통계학적으로 유의하게(p<0.05) 양호함을 볼 수 있었다.

## 고 찰

유식세포분석법을 이용한 세포내 DNA 검사는 다음의 사실에 근거를 두고 있다. 첫째, 세포주기의 각 단계마다 각각 다른 양의 DNA를 소유한다는 것, 둘째, DNA에 정량적으로 결합할 수 있는 형광물질이 이용 가능하다는 것, 셋째, 정상 세포는 diploidy이나 종양세포는 aneuploidy일 수 있다는 것이다. 또한 tritiated thymidine을 이용한 autoradiography의 이용으로 밝혀진 포유동물의 세포주기에 대하여 요약하면, DNA 합성시기(S phase)에 있는 세포는 모든 염색체가 복사되어야 하므로 DNA의 양이 증가하기 시작한다. S phase

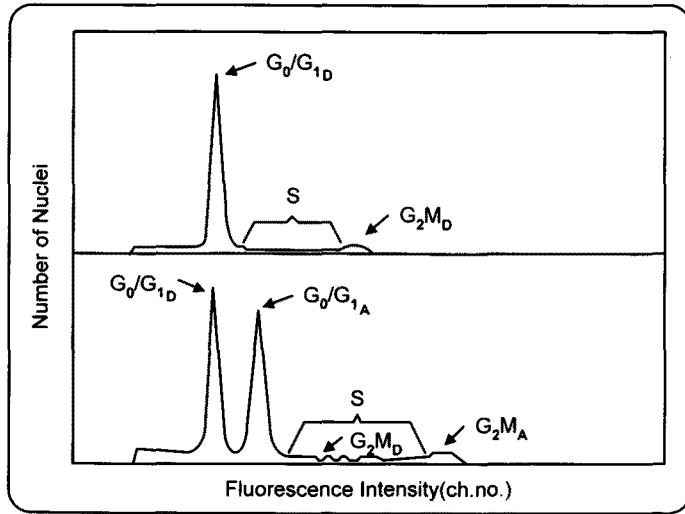


Fig. 1. (Top) Diploid tumor with single  $G_0/G_1$  peak. (Bottom) Aneuploid tumor with two  $G_0/G_1$  peaks.

후에는 세포가 잠시 쉬는 gap phase로 들어가는 바 흔히  $G_2$  phase로 불리우는데, 이 시기에는 세포가 염색체를 두 벌로 갖게되므로 정상 DNA 양의 2배(4C)를 갖게 된다.  $G_2$  phase는 유사분열(M phase)이 시작되면서 끝나고 유사분열은 두 개의 딸세포를 만들며 새로 만들어진 세포는 다시 gap phase( $G_1$  phase)로 들어가는데 이 세포들은 정상적인 양의 DNA(2C)를 소유한다. 이외에 세포주기에 들어가지 아니하는 비활동적 시기( $G_0$  phase)에 있는 세포들의 DNA 양도 2C이다. 각 세포주기에 따른 DNA 양의 정량적인 변화와 그에 따른 FCM의 DNA 양의 측정은 Fig. 1의 상단과 같다.

Acridine Feulgen 법에 의한 DNA 염색법 이후로 DNA 정량을 위한 많은 세포화학적 방법이 개발되었지만 가장 많이 쓰이는 DNA 염색제는 ethidium bromide와 propidium iodide이다. 그러나 두 염색제 모두 DNA 외에 RNA까지 염색해 버리므로 RNase를 이용하여 세포내 RNA를 제거해 주어야 한다. 그리하여 DNA 정량분석에 근거하여 특정 세포주기에 위치하는 세포들은 세가지로 구분이 가능한데, 2C DNA를 갖는  $G_0/G_1$  세포들과 4C DNA를 소유하는  $G_2/M$  세포들과 2C와 4C 사이의 DNA 양을 소유하는 S phase의 세포들이다(Fig. 1).

종양세포의 DNA ploidy 여부는 Fig. 1의 상단처럼  $G_0$

/ $G_1$  stem line 외에 측정 가능한 다른 DNA stem line이 없으면 diploidy이며, Fig. 1의 하단처럼 측정 가능한 다른 DNA stem line이 있으면 aneuploidy라고 정의한다.

DNA의 양에 해당되는 세포수의 측정에 있어서는 기술적인 요인에 의해서 조금씩의 차이가 있으므로  $G_0/G_1$  stem line의 폭의 넓이를  $G_0/G_1$  stem line의 DNA 양(Channel Number)으로 나눈 값인 Coefficient of Variation(CV)으로서 신뢰도를 정하고 있는데, 대개 CV 값이 10 이상이면 ploidy여부의 판단이 힘들 가능성이 있으므로<sup>5)</sup>, 저자들은 CV 값이 8 이하인 경우만을 채택하였다.

DNA histogram 상  $G_0/G_1$  stem line과  $G_2/M$  stem line 사이의 S phase에 해당되는 부분의 비율이 세포의 분열성 정도를 반영하므로, 이를 종양세포의 생물학적 특성으로 삼아서 임상적 예후와의 관계를 설명하기도 한다<sup>6-8)</sup>. 그러나 이 부위는 가검물을 처리할 때의 조직 파편(subcellular debris)에 의해서 DNA histogram 상에 나타나는 컴퓨터의 소위 noisy back ground와의 구별이 힘든 경우가 많으므로, 이에 대한 정확한 해상분석능력이 필요하다<sup>9)</sup>.

1983년 Hedley 등은 paraffin에 보관된 조직의 paraffin을 xylene이나 histoclear 등으로 제거하고 알코올 용액으로 재수화하여 단일세포 부유액을 만든 다음

propidium iodide로 염색하여 DNA를 측정하는 방법<sup>4)</sup>을 고안하였다. 더우기 신선조직에 비해 paraffin 보관 조직을 가검물로 채택하였을 때의 예상되었던 다음과 같은 문제점들이 해결되었다. 첫째, 고정에 의한 형광색소 결합능의 변화인데, 이 점은 종양조직내에 상당량의 비종양 세포가 역시 존재하여 비교한 결과 aneuploidy의 종양세포는 비교적 신뢰성 있게 형광색소 결합이 가능하다<sup>2)</sup>. 둘째, paraffin 보관조직은 단일세포액으로 만들 때에 효소처리해야 하는데, 이럴 때에 조직 파편이 S phase로 오인될 수 있으나 컴퓨터 상의 해상처리능력으로서 DNA histogram에 포함되지 않게 할 수 있는 방법이 개발되었으며, 이는 tritiated thymidine autoradiophy로서 확인되었다<sup>9)</sup>. 셋째는 해상능력이 신선조직보다 낮아서 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> stem line이 선명하게 나오지 않을 수 있는 염려인데 실제 반복된 실험의 결과 신선조직과 차이가 없음이 증명되었다<sup>10~12)</sup>. 이런 근거로 해서 paraffin 보관조직의 이용이 별 문제없이 가능함에 따라 임상적으로는 DNA ploidy 여부와 임상상의 예후관계가 소급적인 후향 추적검사로써 연구될 수 있게 되었다.

그동안 인체 고형암에서의 예후관련 인자로서는 조직병리학적 소견, TNM 병기, PS scale 등이 이용되었는데, 최근에는 종양세포의 DNA ploidy가 이러한 임상적 예후관련 인자와는 별도의 독립된 예후인자로서 인정이 되고 있다. 즉 종양세포의 aneuploidy가 확인될 때는 diploidy만 있을 때보다 임상적 예후가 좋지 않다고 발표되어 왔다<sup>13~17)</sup>.

폐암에서의 aneuploidy의 발현 빈도율은 보고자에 따라 차이가 있다. 먼저 비소세포 폐암을 살펴보면 Tiredelli 등<sup>18)</sup>은 95%, Volm 등<sup>19)</sup>은 83%, Hiroshi 등<sup>20)</sup>은 76%, Zimmerman 등<sup>21)</sup>은 45%로서 비교적 결과가 다양하다. 소세포 폐암군에서도 Bunn 등<sup>5)</sup>은 83%, Vindelov 등<sup>22)</sup>은 74%로 보고 하였고, 반면에 Carey 등<sup>23)</sup>은 49%로서 낮게 보고하였다. 이렇게 소세포 폐암군 내에서도 보고에 따라 차이가 심한 이유는 각 병리조직에서의 가검물의 채취 부위, 채취 횟수 등의 검사 방법에 따른 것으로 생각되어지고 있다<sup>22,24)</sup>. 저자의 경우에는 60%로 나왔으며, 국내의 보고인 김 등<sup>25)</sup>의 62%와는 비교적 일치하는 소견이다.

DNA aneuploidy의 발현정도와 폐암의 진행정도와 관계를 살펴보면 Table 3과 같다. TNM 병기상 제한기의 경우(47%)보다 전이기의 경우(68%)에 aneuploidy 발현율이 높았다. 그러나 PS scale 0, 1인 경우는 61%로서 PS scale 2, 3인 경우 56%와 별 차이가 없었다. 암의 진행정도와 aneuploidy와의 관계는 현재 확립되어 있지 않다. 암이 본래 aneuploidy이면 암의 진행속도가 빠르지 아니면 암이 진행하게 되면 aneuploidy로 변하는지는 현재 확실하게 규명되어 있지 않다. 그러나, 비소세포 폐암군에서는 aneuploidy의 빈도와 암의 진행정도와는 관계가 미약하다고 보고되고 있다<sup>21,26,27)</sup>. 그리고 소세포암에 대한 보고는 Carey 등<sup>23)</sup>에 의한 것으로 역시 암의 진행정도와와의 관계성립은 희박한 것으로 되어 있다.

DNA ploidy 여부에 따른 생존기간의 차이에 대한, 흔히 사용되는 다른 예후예측인자들의 영향을 배제시키기 위해서, TNM 병기, PS scale 별로 구분한 군에서 다시 diploidy 군과 aneuploidy 군으로 재구분하여, 평균 생존기간을 비교하였다. Table 4, 5에서 보는 바와 같이 동일한 TNM 병기, PS scale로 나누어 비교해 보아도, 역시 aneuploidy 군이 diploidy 군보다 생존기간이 짧음을 알 수 있다. Table 6에서도 항암화학요법의 실시 횟수가 같은 군에서도 역시 같은 결과가 나왔다.

외국의 결과를 알아보면 비소세포 폐암군에서 Volm 등<sup>26)</sup>, Zimmerman 등<sup>21)</sup>, Tiredelli 등<sup>18)</sup>은 DNA ploidy 여부에 따른 생존기간의 차이에 TNM 병기는 상관없다고 하였다. 소세포 폐암군에서 Bunn 등<sup>5)</sup>의 DNA ploidy 여부와 생존기간과는 무관하다는 보고도 있으나, Johnson 등<sup>30)</sup>과 Carey 등<sup>23)</sup>은 aneuploidy 군의 예후가 좋지 않다고 하였다. 저자들의 결과로서는, 소세포 폐암에서 aneuploidy 군은 diploidy 군보다 생존기간이 짧으며, DNA ploidy 여부는 기존의 예후추정 인자인 TNM 병기, PS scale과는 독립된 예후인자임을 확인할 수 있었다.

## 요 약

**연구배경:** 종양세포는 세포의 비정상적인 분열성장이 증가되므로, 세포내의 DNA가 양적인 변화를 일으

킨다. DNA의 양적변화인 DNA ploidy 여부는 종양의 생물학적 특성을 반영하므로, 소세포 폐암에서 DNA ploidy의 변화와 생존기간을 비교하였다.

**방법:** 1990년 1월부터 1991년 12월까지 원광의대 부속병원에서 원발성 소세포 폐암으로 조직병리학적 진단을 받고나서, 2회 이상의 화학요법을 실시받은 후, 최소 2년 이상의 후향적 추적에 의해 사망이 확인된 42례를 대상으로 하였다. DNA ploidy 분석방법은 paraffin에 보관된 병리조직을 이용하여 유식세포 분석법에 의한 DNA histogram으로 분석하였다. DNA ploidy 여부와 평균 생존기간을 비교하였으며, 다시 TNM 병기, PS scale, 화학요법 실시 횟수 등으로 세분하여 DNA ploidy 여부와 생존기간과의 관계를 재비교하였다.

**결과:**

1) 전 군의 평균 생존기간은 190(±156)일이었으며, TNM 병기, PS scale이 진행할 수록 생존기간은 단축되었다.

2) 전 군에서 DNA aneuploidy의 발현 비율은 60% (26/42)였으며, 암의 진행정도와는 관계없었다.

3) 전 군에서의 평균 생존기간은 diploidy군이 272 (±197)일로서 aneuploidy 군의 138(±90)일보다 유의하게 연장되었다(p<0.001).

4) DNA ploidy 여부에 의한 생존기간의 차이에 대한 TNM 병기, PS scale의 영향은 없었다.

**결론:** 소세포 폐암 환자에서 DNA aneuploidy 군은 diploidy 군보다 유의하게 생존기간이 짧았으며, DNA ploidy 여부는 TNM 병기, PS scale과는 무관한 예후추정 인자로서 임상적 이용이 가능하다고 생각된다.

**참 고 문 헌**

1) Barthel B, Martin NB: Flow cytometry in clinical cancer research. *Cancer Res* 43:3982, 1983  
 2) Hedley DW, Friedlander ML, Taylor IW: Application of DNA flow cytometry to paraffin-embedded archival material for the study of aneuploidy and its clinical significance. *Cytometry* 6:327, 1985  
 3) Geddes DM: The natural history of lung cancer.

*Br J Dis Chest* 73:1, 1979  
 4) Hedley DW, Friedlander ML, Taylor IW: DNA flow cytometry of paraffin embedded tissue. *Cytometry* 5:660, 1984  
 5) Bunn PA, Carney DN, Gazder AF, Whang-Peng J, Matthews MJ: Diagnostic and biological implications of flow cytometric DNA content analysis in lung cancer. *Cancer Res* 43:5026, 1983  
 6) McDivitt RW, Stone KR, Craig RB, Meyer JS: A comparison of human breast cancer cell kinetics measured by flow cytometry and thymidine labeling. *Lab Invest* 52:287, 1985  
 7) Costa A, Massini G, Del Bino G, Silverstrini R: DNA content and kinetic characteristics of Non-Hodgkin's lymphoma determined by flow cytometry and autoradiography. *Cytometry* 2:185, 1981  
 8) Braylan RC, Diamond LW, Powell ML, Harty Golder B: Percentage of cells in the S-phase of the cell cycle in human lymphoma determined by flow cytometry: Correlation with labeling index and patient survival. *Cytometry* 1:171, 1980  
 9) Haag D, Feichter G, Goertler K, Kaufmann M: Influence of systematic errors on the evaluation of the S-phase portions from DNA distributions of solid tumors as shown for 328 breast carcinomas. *Cytometry* 8:377, 1987  
 10) Camplejohn RS, Macartney JC: Comparison of DNA flow cytometry from fresh and paraffin-embedded samples of Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol* 38:1096, 1985  
 11) Schutte B, Reynders MMJ, Bosman FT, Blijham GH: Flow cytometric determination of DNA ploidy level in nuclei isolated from paraffin-embedded tissue. *Cytometry* 6:26, 1985  
 12) Berlinger NT, Maline BN, Kay NE: A comparison of flow cytometric DNA analyses of fresh and fixed squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 113:1301, 1987

- 13) Barlogie B, Johnston DA, Smallwood L: Prognostic implications of ploidy and proliferative activity in human solid tumors. *Cancer Genet Cytogenet* **6**:17, 1982
- 14) Merkel DE, Dressler LG, McGuire WL: Flow cytometry, cellular DNA content, and prognosis in human malignancy. *J Clin Oncol* **5**:1690, 1987
- 15) Barlogie B, Raber MN, Schumann J: Flow cytometry in clinical cancer research. *Cancer Res* **43**:3982, 1983
- 16) Friedlander ML, Hedley DW, Taylor IW: Clinical and biological significance of aneuploidy in human tumors. *J Clin Pathol* **37**:961, 1984
- 17) Buechner T, Hiddemann W, Woermann B: Differential pattern of DNA-aneuploidy in human malignancies. *Pathol Res Pract* **179**:310, 1985
- 18) Tirenelli-Danesi D, Teodori L, Mauro F: Prognostic significance of flow cytometry in lung cancer. A 5-year study. *Cancer* **60**:844, 1987
- 19) Volm M, Drings P, Mattern J, Sonka J, Vogt Moykopf I, Wayss K: Prognostic significance of DNA patterns and resistance-predictive tests in Non-small cell lung carcinoma. *Cancer* **56**:1396, 1985
- 20) Hiroshi I, Hiroshi M, Toru S: Prognostic and therapeutic significance of the flow cytometric nuclear DNA content in Non-small cell lung cancer. *Cancer* **65**:1391, 1990
- 21) Zimmerman PV, Hawson GAT, Bint MH, Parsons PG: Ploidy as a prognostic determinant in surgically treated lung cancer. *Lancet* **2**:530, 1987
- 22) Vindelov LL, Hansen HH, Christensen IJ: Clonal heterogeneity of small cell anaplastic carcinoma of the lung demonstrated by flow cytometric DNA analysis. *Cancer Res* **40**:4295, 1980
- 23) Carey FA, Prasad US, Walker WS, Cameron EWJ: Prognostic significance of tumor DNA content in surgically resected small-cell carcinoma of lung. *Gene Thora Sur* **103**:1214, 1992
- 24) Carey FA, Lamb D, Bird CC: Intratumoral heterogeneity of DNA content in lung cancer. *Cancer* **65**:2266, 1990
- 25) 김안명, 김동웅, 이진화, 장근, 정은택: 원발성 폐암 환자에 있어서 종양세포의 DNA 배수성과 생존기간과의 관계. *대한 내과학회 잡지* **41**:487, 1991
- 26) Volm M, Hahn EW, Mattern J, Vot-Moykopf I, Weber E: Five year follow up study of independent clinical and flow cytometric prognostic factors for the survival of patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Res* **48**:2923, 1988
- 27) Volm M, Bak M, Hahn EW, Mattern J, Weber E: DNA and S-phase distribution and incidence of materials in human primary lung carcinoma. *Cytometry* **9**:183, 1988
- 28) Ten Velde GPM, Scutte B, Vermeulen A, Volvics A, Reynders MMI, Blijham GH: Flow cytometric analysis of DNA ploidy level in paraffin-embedded tissue of Non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* **24**:455, 1988
- 29) Abe S, Tsuneta Y, Makimura S, Itabashi K: Nuclear DNA content as an indicator of chemosensitivity in small cell carcinoma of lung. *Anal Quant Cytol* **9**:425, 1987
- 30) Johnson TS, Valdivieso M, Barlogie B, Jefferies D, Williamson K, Keating M: Flow cytometric ploidy and proliferative activity in human small cell lung carcinoma: Potential diagnostic and prognostic features. *Proc Am Assoc Cancer Res* **24**:124, 1982