

유두상 갑상선암에서 예후인자와 DNA배수성의 상관관계*

연세대학교 의과대학 외과학교실
정웅윤 · 이종훈 · 박정수

= Abstract =

Assessment of DNA Ploidy Patterns in Connection with Prognostic Factors in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma

Woung Youn Chung, M.D., Jong Hoon Lee, M.D., Cheong Soo Park, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Regardless of the prognostic factors in papillary thyroid cancer, such as sex, age, size of tumor, extent of disease, and distant metastasis, the prognosis of papillary thyroid cancer is sometimes difficult to predict from clinical and microscopic analysis alone and additional prognostic indicators are needed. Recent studies of thyroid cancer have indicated that DNA aneuploidy may be correlated to the biological behavior of malignancy and inversely correlated to the prognosis, but it still remains controversial. We performed this study to assess DNA ploidy patterns in relation with the previously known prognostic factors in AMES scoring system and lateral neck node metastasis in papillary thyroid cancer.

A series of 132 patients with papillary thyroid cancer and 80 patients with benign thyroid tumor(27 follicular adenomas and 53 adenomatous goiters) as a control group from October 1993 to February 1995 were analyzed and their nuclear DNA content was measured with flow cytometry using fresh tissue specimens. DNA aneuploidy was found in 8(6.1%) in papillary cancer and 8(10%) in benign tumor. S-phase fraction(SFP) and proliferative index(PI) were higher in thyroid cancers, being $2.18 \pm 4.24\%$, $6.34 \pm 4.94\%$ in the papillary thyroid cancers and $1.97 \pm 2.93\%$, $4.44 \pm 3.80\%$ in the benign tumors, respectively. However there was no significant difference of values between two groups($p > 0.05$). Among variable prognostic factors studied(age, sex, size of tumor, extent of disease, distant metastasis in AMES scoring system and lateral neck node metastasis), DNA aneuploidy was found to be common in distant metastasis($p < 0.001$) and in lateral neck node metastasis($p < 0.035$), but there was no significant difference between the high risk and low risk group according to the AMES scoring system($p > 0.08$).

In our study, DNA aneuploidy was not valuable in determining the presence of malignancy and did not correlate to the AMES scoring system. However, follow-up study of more cases

*본 논문 요지는 1995년 두경부종양학회에서 구연발표되었음.

will be needed for accurate information about the DNA ploidy as a independent prognostic factor.

KEY WORDS : Papillary thyroid cancer · DNA ploidy · Prognostic factor.

서 론

유두상 갑상선암은 다른 악성종양과는 달리 예후가 양호하여 10년 생존율이 보고자에 따라 60%에서 95%까지 보고되고 있다¹⁻⁵⁾. 진단 당시의 연령, 성별, 종양의 크기, 피막의 침윤 및 원격전이 등이 중요한 예후 결정 인자로 알려져 있으나 임상적 또는 병리조직학적 분석으로만 예후를 추정하는데는 한계가 있어 종양의 악성도 및 예후를 반영하는 새로운 지표에 대한 연구가 계속되고 있다. 최근 세포핵 DNA 배수성이 암세포의 생물학적 동태를 파악하는 지표가 될 수 있으며 새로운 예후인자가 될 수 있다는 보고들⁶⁻⁹⁾이 대두되나 이에 대한 회의론¹⁰⁻¹⁴⁾도 제기되고 있다.

본 저자들은 유두상 갑상선암에서 DNA 배수성 및 세포주기분석을 통하여 이미 알려진 예후예측인자와 상관관계가 있는지를 알아보고 아울러 DNA 배수성이 새로운 예후인자로서 유용한가를 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 대 상

1993년 10월부터 1995년 2월까지 연세대학교 의과대학 외과학교실에서 갑상선 절제술을 시행하여 유두상암(papillary thyroid cancer)으로 진단되었던 환자 중 신선조직에서 유세포분석이 가능하였던 132예를 대상으로 하였고 대조군으로는 양성종양인 결절성 갑상선종(adenomatous goiter) 53예와 여포성선종(follicular adenoma) 27예를 동일한 방법으로 검사하였다. 평균 연령 및 남녀비는 유두상암의 경우 각각 43.9세(20~76세), 1:5.6 이었으며, 대조군의 경우 43.2세(15~69세), 1:7로 두군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$).

2. 방 법

수술시 얻은 신선종양조직을 이용하여 검체를 채취한

즉시 검체의 일부는 기계적인 방법에 의해 단일 세포 부유액을 만들어 DNA의 함량을 분석하였고, 나머지 검체는 citrate buffer에 넣어 영하 70°C 이하의 냉동고에 넣어 보관하였다가 일정기간이 지난후 다시 DNA함량을 검사하였다. DNA 함량 검사를 위한 유세포분석기는 FACScan(Becton Dickinson Immunocytometry Systems, San Jose, CA, U.S.A.)을 사용하였고, DNA분석프로그램은 CellFIT™(Becton Dickinson Immunocytometry Systems, San Jose, CA, U.S.A.)를 사용하였다. 종양조직은 절제된 후 바로 phosphate buffer saline(PBS), pH 7.6,이 담긴 petri dish에서 외과적 수술칼로 얇게 썰어 분리하였으며, 검체를 바로 처리할 수 없을 때에는 RPMI 1640 medium(Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, U.S.A.)에 넣어 4°C에서 냉장보관하였다가 처리하였다. 처리된 조직검체는 100µm nylon mesh(Spectrum, Houston, Texas, U.S.A.)로 여과하여 얻어진 세포부유액에 PBS를 넣고 1,800rpm으로 원심분리하여 상층액을 버린 후 세포침전물을 다시 PBS로 부유시켜 세척하였다. 이렇게 얻은 세포침전물에 PBS 1mL를 넣어 다시 부유시킨 후 혈구계(hemocytometry)를 이용하여 세포수를 계산하였다. DNA 염색은 Vindelov법¹⁵⁾을 사용하였으며 세포수를 1×10^6 /mL로 맞춘 세포부유액에 트립신 완충제가 함유된 solution A를 1.8mL를 첨가하여 부드럽게 섞고, 실온에서 10분간 방치한 후 트립신억제제와 리보핵산분해효소가 들어있는 solution B를 1.5mL를 첨가하여 잘 섞은 후 실온에서 10분간 반응시키고 propidium iodide가 함유된 solution C를 1.5mL를 첨가하고 빛차단을 위하여 시험관을 알루미늄호일에 감싸서 분석하기 전까지 냉장보관하였다. DNA 배수성은 이배체(diploidy) 및 이배수체(aneuploidy) 두 군으로 나누었으며 이배체는 DNA index(DI)가 0.96~1.04, 이배수체는 DNA index가 < 0.96 혹은 > 1.04 인 경우로 정의하였다. 세포 주기 인자(cell cycle parameter) 중 S기 분획(S-phase fraction)의 값은 RFIT를 이용하였고, 증식 지수(proliferative index:PI)는 증식기에 있

는 SPF와 G2/M 값의 합으로 정의하였다. 위의 방법으로 얻은 DNA 배수성 및 S기 분획, 증식지수를 유두상암의 경우와 대조군을 비교분석하였으며, Cady와 Rossi의¹⁶⁾ AMES scoring system에 따른 기존의 예후인자인 성별 및 나이, 종양의 크기, 갑상선의 피막침윤여부, 원격전이의 여부 및 측정부 임파절전이 유무에 따라 DNA 배수성의 차이를 조사하였다.

3. 통계 처리

통계적인 검증은 SPSS 프로그램을 이용했으며 Chi-square test로 p값이 0.05이하인 경우 통계적인 유의성 있는 것으로 판정하였고 p값이 0.05~0.08일 때는 통계적으로 유의한 경향이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. DNA 배수성 및 세포 주기 인자의 분포

유두상 갑상선암의 경우 이배체(diploidy)가 124예, 이배수체(aneuploidy)가 8예(6.1%)였고, 대조군은 이배체가 72예, 이배수체가 8예(10%)로 두 군간의 DNA 함량은 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1). 총 212예 중 16예가 이배수체였고 이 중 8예(50.0%)가 악성 이었고, 이배체인 196예 중 124예(63.3%)가 악성으로 DNA 함량분석의 민감성(sensitivity) 및 특이성(specificity)은 각각 50.0%, 36.7%이었다. 유두상 갑상선암의 S기 분획(S-phase fraction)은 2.18 ± 4.24 이었으

Table 1. DNA ploidy pattern

Group	Diploidy	Aneuploidy
PC (n=132)	124(93.9%)	8(6.1%)
Control (n= 80)	72(90.0%)	8(10.0%)
AG (n= 53)	49(92.4%)	4(7.6%)
FA (n= 27)	23(85.2%)	4(14.8%)

PC=papillary cancer ; AG = adenomatous goiter ; FA = follicular adenoma.

Table 2. Distribution of the cell cycle parameters

		S-phase fraction				Proliferative index			
		Mean	SD	< 5	> 5	Mean	SD	< 10	> 10
PC	(n=132)	2.18	4.24	122	10	6.34	4.94	110	22
Control	(n=80)	1.97	2.93	73	7	4.44	3.80	74	6
AG	(n=53)	1.73	2.27	50	3	4.13	3.05	50	3
FA	(n=27)	2.44	3.93	23	4	5.04	4.96	24	3

PC=papillary cancer ; AG=adenomatous goiter ; FA=follicular adenoma

며, 대조군은 1.97 ± 2.93 으로 모두 5% 이하이었고 5% 이상인 경우는 유두상암이 7.6%, 대조군은 8.8%로 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 증식지수(proliferative index)는 유두상암인 경우 6.34 ± 4.94 , 대조군은 4.44 ± 3.80 으로 모두 10% 이하였으며, 10% 이상인 경우는 유두상암이 16.7%, 대조군이 7.5%로 두 군간에 통계적으로 유의한 경향이 있었다($p < 0.08$) (Table 2). 대조군인 결절성 갑상선종(n=57) 및 여포성 선종(n=23)의 S기 분획은 각각 1.73 ± 2.27 , 2.44 ± 3.93 이었고, 증식지수는 각각 4.13 ± 3.05 , 5.04 ± 4.96 으로 결절성 갑상선종과 유두상암간의 증식지수만이 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.003$).

2. DNA 배수성과 예후인자와의 비교

유두상 갑상선암 환자를 AMES scoring system에 따라 고위험군 및 저위험군으로 구분하였을 때 고위험군 21예 중 3예(14.3%)에서, 저위험군 111예 중 5예(4.5%)에서 이배수체(aneuploidy)였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p > 0.08$). 남자 40세 미만, 여자 50세 미만인 97예에서는 6예(6.2%)가, 남자 40세 이상, 여자 50세 이상인 35예에서는 2예(5.7%)가 이배수체였으나 두 군간에 유의한 통계적 차이는 없었다. 대조군은 남자 40세 미만, 여자 50세 미만인 49예 중 6예(12.2%)에서, 남자 40세 이상, 여자 50세 이상인 31예 중 2예(6.6%)가 이배수체였다. 유두상 갑상선암의 경우 종양의 크기가 5cm 이상인 17예에서는 1예(5.9%), 5cm 미만인 115예 중 7예(6.1%)에서 이배수체를 보였고, 양성 종양의 경우 5cm 이상 21예에서 이배수체는 없었고, 5cm 미만인 59예 중 8예(13.6%)가 이배수체였다. 갑상선 피막외 침윤이 있었던 87예 중 6예(6.9%)에서 이배수체가 나타났고, 피막외 침윤이 없었던 45예 중 2예(4.4%)에서 나타나 역시 통계적 유의성은 없었다. 원격전이는 132예 중 3예에서 있었고, 이 중 2예(66.7%)가 이배수체였고, 원격전이가 없었던 129예 중 6예(3.2%)에서 이

Table 3. Relationship between DNA ploidy pattern and various prognostic factors in the papillary thyroid cancer

		Diploid	Aneuploid	P-value
AMES scoring system				
Low risk group	(n=111)	106	5(4.5%)	> 0.08
High risk group	(n= 21)	18	3(14.3%)	
Age				
M ≥ 41, F ≥ 51	(n= 35)	33	2(5.7%)	> 0.9
M < 41, F < 51	(n= 97)	91	6(6.3%)	
Primary tumor size				
≥ 5cm	(n= 17)	16	1(5.9%)	> 0.9
< 5cm	(n=115)	108	7(6.1%)	
Invasiveness				
(-)	(n= 45)	43	2(4.4%)	> 0.5
(+)	(n= 87)	81	6(6.9%)	
Distant metastasis				
(-)	(n=129)	123	6(4.7%)	< 0.001
(+)	(n= 3)	1	2(66.7%)	
Lateral neck node metastasis				
(-)	(n= 93)	90	3(3.2%)	< 0.035
(+)	(n= 39)	34	5(12.8%)	

배수체가 나타났으며, 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 또한, 측경부 임파절 전이가 있는 39예 중 5예(12.8%), 없는 경우 93예 중 3예(3.2%)에서 이 배수체를 보였고, 이들 차이는 통계학적으로 유의하였다($p < 0.035$, Table 3).

고 찰

유두상 갑상선암은 다른 두경부 악성 종양과는 달리 예후가 비교적 양호하며, 이 질환의 예후 예측인자 평가 지침으로 Hay¹⁷⁾이 고안한 AGES scale, Cady와 Rossi의 AMES scale¹⁸⁾이 알려져 있다. 본 연구에 사용된 AMES scale은 AGES scale을 변형시킨 것으로 나이(age), 임파절 이외의 원격전이(metastasis other than lymph node), 국소 질환의 범위 즉 피막의 침윤 유무(extent of local disease), 종양의 크기(size of tumor) 등이 이 scale에 포함된다.

수술 및 치료는 대개 진단시 임상소견에 의한 위험인자 및 수술대에서의 소견에 의해 결정되며, 수술후 재발율과 사망율은 대개 병기가 높을수록, 고위험군인 경우에 높은 것으로 나타나지만 병기가 낮은 경우 및 저위험군에서도 상당수의 재발 및 원격전이에 의한 사망율(2%)을 보이고 있어 환자의 예후와 연관된 새로운 위험

인자에 대한 연구가 계속되고 있다.

악성 종양의 예후인자는 조직학적 진단, 암종괴의 병기, 숙주의 performance status 등이 현재까지 중요한 것으로 인식되고 있으나 최근에는 예후인자의 연구가 각 세포의 분화도, growth kinetics 및 hormone receptor expression, oncogene 분석 등 세포수준의 연구 및 분자생물학적인 영역까지 확대되고 있다. 악성종양의 발생에 대한 연구에서도 세포유전학적인 이상이 중요시 되고 있는데, 이 경우 염색체의 수나 구조의 변화를 초래할 가능성이 높다고 하며, 실제로 대부분의 악성종양에서 염색체의 이상이 증명되었고, 이는 DNA 함량의 변화로 나타나고, 일부 예외적인 보고도 있으나¹⁰⁻¹¹⁾, DNA 함량분석이 악성의 유용한 지표로 사용될 수 있다고 보고되었다^{8-9,18-19)}. DNA 함량분석에는 세포유전학적인 검사법이 많이 쓰여 왔으나 검사술식이 어렵고 시간이 많이 소요되어 임상적으로 사용하기에는 어려운 단점이 있다. 이후 flow system을 이용하여 DNA에 결합된 형광물질의 형광정도를 측정함으로써 DNA 함량을 검사하는 방법²⁰⁾이 새로이 개발되었고 최근에는 유세포분석기(flow cytometry)가 그 측정에 널리 사용되고 있는데, 최근 그 기법이 크게 발전되어²¹⁻²²⁾ 각 세포의 DNA 함량을 측정함으로써, 세포 주기 분포와 배수성을 추정하여 종양의 진단 및 생물학적 특성을 규명하는데 이용

되며, 예후인자로서 가능성을 보여 이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다⁷⁾⁹⁾²³⁾. 유세포 측정법(flow cytometry)은 임상적으로 크게 두가지 영역에 이용될 수 있다. 세포핵 DNA함량의 측정과 단세포 항체(monoclonal antibody)를 이용한 세포표면 표현형(cell surface phenotype)의 평가가 그것이다. 이들 중 세포핵 DNA함량의 측정은 우선 비정상적인 DNA함량을 보아 전암성 및 암성병변을 진단하는 방법으로 DNA배수성 형태와 세포 주기 인자(cell cycle parameter)의 값으로 형태 위주의 현미경적 진단과 병행하여 여러 종류의 악성 종양의 예후판정, 이에 따르는 치료방침 결정 및 치료효과 판정에 도움을 줄 수 있다²⁴⁾. 현재까지 예후인자로서 가능성을 보이는 지표들은 종양세포와 정상세포의 G0/G1 phase의 DNA 함량비율인 DNA index와 DNA ploidy 양성, 종양의 성장속도의 지표가 될 수 있는 S-phase fraction 또는 proliferative index등이며, 다른 인자들과의 관련성이나 예후적 가치에 대해서는 종양의 종류나 연구자들에 따라 아직 많은 논란이 있다¹²⁻¹⁴⁾.

이미 유방, 위, 결장, 자궁경부, 폐, 난소, 방광, 전립선의 암종 및 악성 흑색종의 핵산분석을 통해 진단 및 예후 결정에 가치있는 것으로 알려 졌으며²⁵⁻²⁹⁾, 특히 전립선암, 유방암, 연골육종 등에서는 핵산분석이 일반적인 임상적, 병리학적 검사에 따른 예후의 추정보다 더 유용한 것으로 보고되어 있다³⁰⁾. 갑상선 종양에서도 단편적인 연구가 지속되었으며, 1983년 Hedley등³¹⁾에 의하여 파라핀 포매 조직에서 유세포 분석이 가능하여지면서 후향적인 분석을 통하여 생존율과의 관계 및 예후 인자로서의 가능성 여부 등을 판단하고자 하는 노력이 계속되어 유두상암³²⁾, 여포선암³³⁾, 수질암³⁴⁾, 미분화암³⁵⁾의 생물학적 특성 및 DNA 이배수체성(aneuploidy)과 예후와의 관련성이 보고된 바 있다.

유두상 갑상선암에서 이배수체의 빈도 및 암세포의 증식능은 다른 갑상선 암에 비해 낮은 것으로 보고되고 있는데, Joensuu등³⁶⁾은 분화성 갑상선암 125예를 대상으로 시행한 핵산분석에서 유두상암은 24%, 여포성암은 56%, 수질암은 57%에서 이배수체를 보였으며, Schelfhout등³⁷⁾의 연구에서는 유두상암, 여포성암, 미분화암에서 각각 24%, 64%, 72%의 이배수체 출현빈도를 보고하였다. 또한 Hrafnkelsson등³⁸⁾은 150예의 유두상 갑상선암에서 12%만이 이배수체를 보였고 mean S-phase fraction은 2.5%로 보고하였으며, Johanne-

ssen등³⁸⁾의 연구에서는 단지 5%에서 이배수체를 보였고 S-phase fraction은 매우 낮은 정상 대조군보다 낮은 결과를 보고하였다. 이러한 낮은 이배수체성 및 낮은 증식능은 유두상 갑상선암 자체의 낮은 임상적 악성도, 성장속도 및 양호한 예후와 관련이 있을 것으로 보고되었다. 또한 이배수체인 경우에 대개 예후가 좋지않다고 알려져 있으나, 모든 치명적인 유두상 갑상선암에서 약 25%에서만 이배수체를 나타낸다고 보고되었다³⁹⁾.

본 연구에서도 유두상 갑상선암의 경우 이배수체가 6.1%로 낮은 빈도를 보였으며 대조군(10%)과 통계적인 차이도 없었다. DNA 배수성 형태에 따른 진단율은 민감성(sensitivity) 및 특이성(specificity)이 각각 50.0%, 36.7%로 악성과 양성의 명확한 감별에는 도움이 되지 못한다고 할 수 있었다. S기 분획 및 증식 지수는 유두상 갑상선암(2.18±4.24, 6.34±4.94)이 대조군(1.97±2.93, 4.44±3.8)에 비해 높았으나, 그 수치가 낮았으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 다만 대조군 중 결절성 갑상선종과 유두상암간의 증식지수만이 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.003). S기 분획이 5% 이상인 경우도 각각 7.6%, 8.8%로 통계적 차이가 없었으며, 증식지수가 10% 이상인 경우는 유두상암이 16.7%, 대조군이 7.5%로 두 군간에 통계적으로 유의한 경향이 있었다(p<0.08).

DNA ploidy가 독자적인 예후인자로서의 가치에 대해서는 종양의 종류, DNA histogram의 분류방법, 사용하는 지표, 연관되는 인자들에 따라 많은 논란이 있다. Backdahl⁴⁰⁾, Hamming⁴¹⁾, Grant등⁴²⁾은 이배수체성이 강력한 독자적인 예후인자라고 보고하였으나 Joensuu등³⁶⁾은 이배수체성일 때 그 예후가 좋지 않았으나 독자적인 예후인자는 아니라고 보고하였다. 다른 예후인자와 DNA 이배수체성의 관련성에 대한 보고들도 약간은 서로 상반된 견해를 보이고 있는데 Cohn등⁴³⁾은 90명의 유두상 갑상선암 환자들을 대상으로 시행한 연구에서 80명이 10년 이상 생존하였으며, 10명은 사망하였는데, 사망한 예에서 핵산수치가 의미있게 증가되어 있었다고 보고하였으며, Joensuu등³⁶⁾의 연구에서 DNA 이배수체성은 성별 및 주위 임파절 전이와는 무관한 관계였고, 나이, 종양의 크기, 침습도 및 조직 분화도와 밀접한 관계가 있다고 보고하였으며, Hamming등⁴¹⁾은 113예의 갑상선 유두상 암과 여포암을 함께 분석한 결과 조직형에서만 유의하게 연관되어 있었고, 나이, 성별, 종양의

크기, 임파절 전이 및 원격부 전이등과는 통계적으로 유의한 관계를 볼 수 없었다고 하였다. 또한 원격전이가 없었던 91예에서 생존율과 가장 관계가 있었던 인자는 핵산 함량으로, 다배수성인 경우에 생존율이 낮았다고 보고하였다. Lukacs등⁴⁴⁾은 여포 선종이 이배수체인 경우 여포 선암으로 변성(transformation)될 가능성이 높다고 하였고, Galera-Davidson등⁴⁵⁾은 15예의 미분화암에서 이배수체성 분화암을 찾음으로써 이배수성 분화암이 미분화암으로의 변성을 시사하였으며 이배수체성과 예후와의 역상관성을 보고하였다. Schelfhout등³⁷⁾은 갑상선 유두상암에서 조직의 분화도와 DNA 이배수체성 사이에 연관성 및 DNA 지수는 조직분화도가 나뉠수록 증가하였으며 DNA 지수와 예후와의 관계를 강조하였다. 1990년 Hay는⁴⁶⁾ 207예의 유두상 갑상선암 환자를 추적관찰한 결과 이배수체인 환자와 이배수체인 환자들 간에 사망률이 의미있게 차이가 있었음을 보고하였다.

본 연구결과에서 DNA 이배수체성은 AMES scoring system에 따른 위험군(risk group), 진단당시 환자의 연령, 종양의 크기, 갑상선 피막의 침윤 유무등과는 통계적인 상관관계가 없었으며, 이는 대부분의 다른 보고들과 유사한 결과였다. 원격전이가 있었던 3예중 2예(66.7%)에서 이배수체성이 나타났고, 원격전이가 없었던 경우(4.7%)와 통계적인 차이는 있었으나($p < 0.001$), 증례수가 적어 보다 많은 증례에 대한 정확한 분석이 필요할 것으로 사료된다. AMES scale과는 별도로 측정부 임파절 전이여부에 따른 분석결과는 전이가 있었던 경우(12.8%)와 전이가 없었던 경우(3.2%)간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였는데($p < 0.035$), 이는 유두상 갑상선암에서의 임파절 전이는 예후에 큰 영향을 끼치지 못하는 것으로 알려져 있으므로 추후 대상 환자군의 추적관찰 및 분석이 필요하리라 생각된다.

최근까지의 연구결과를 보면 갑상선암에서 DNA 함량분석은 양성 및 악성을 감별하는 진단적 가치는 적고, 다른 예후인자와의 상관관계는 상반된 의견을 보이며, 독자적인 예후인자의 가능성은 아직 규명이 되지 않았지만 이배수체성인 경우가 이배수체성인 경우에 비해 예후가 나쁘다는 사실에는 일차된 의견을 보이는 것 같다. 따라서 DNA 함량분석이 다른 예후인자와의 상관관계 및 독자적인 예후인자로서의 가능성을 규명하기 위해서는 대상 환자군의 추적관찰을 통한 생존율 및 경과분석이 필요하며, 증례를 추가하여 보다 객관적인 검증이 필요하

리라고 사료된다.

결 론

DNA 배수성 및 증식능은 유두상 갑상선암과 대조군에서 유의한 차이가 없었으며, 이배수체성은 종양의 원격전이 및 측정부의 임파절 전이가 있는 경우 통계학적으로 유의한 차이를 보였으나, 종양의 크기, 나이, 성별, 갑상선 피막의 침윤 여부와는 상관 관계가 없었다. 추후 증례가 더 보충이 되고 대상환자의 추적관찰을 통해 보다 객관적인 검증이 이루어 질 것으로 사료된다.

References

- 1) Fransila KO : Prognosis in thyroid carcinoma. *Cancer* 36 : 1138-1146, 1975
- 2) Hirabayashi RN, Lindsay S : Carcinoma of the thyroid gland : A statistical study of 390 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 21 : 1596-1610, 1961
- 3) Mazafferri EL, Young RL, Oertel JE, et al : Papillary thyroid carcinoma : The impact of therapy in 576 patients. *Medicine(Baltimore)* 56 : 171-196, 1977
- 4) Staunton MD, Greening WP : Treatment of thyroid cancer in 293 patients. *Br J Surg* 63 : 253-258, 1976
- 5) Woolner LB, Beahrs OH, Black BM, et al : Classification and prognosis of thyroid carcinoma. A study of 885 cases observed in a thirty-year period. *Am J Surg* 102 : 354-387, 1961
- 6) Atkin NB, Kay R : Prognostic significance of modal DNA value and other factors in malignant tumors, based on 1465 cases. *Br J Cancer* 40 : 210-221, 1979
- 7) Auer G, Erikson E, Azevedo E, et al : Prognostic significance of nuclear DNA content in mammary adenocarcinoma in humans. *Cancer Research* 44 : 394-396, 1984
- 8) Barlogie B, Drewinko B, Schumann J, et al : Cellular DNA content as a marker of neoplasia in man. *Am J Med* 69 : 195-203, 1980
- 9) Barlogie B, Raber MN, Schumann J, et al : Flow cytometry in clinical cancer research. *Cancer research* 43 : 3982-3996, 1983
- 10) Tsushima K, Rainwater LM, Goellner JR, et al : Leiomyosarcoma and benign smooth muscle tumors of the stomach : Nuclear DNA patterns studied by

- flow cytometry. *Mayo Clin Proc* 62 : 275-280, 1987
- 11) Weiss H, Gitz HJ, Schrter J, et al : *DNA distribution pattern in chronic gastritis. Scand J Gastroenterol* 24 : 643-648, 1989
 - 12) Jones DJ, Moore M, Schofield PF : *Prognostic significance of DNA ploidy in colorectal cancer : A prospective flow cytometry study. Br J Surg* 75 : 28-33, 1988
 - 13) Keyhani-Rofagha S, O'Toole RV, Farrar WB, et al : *Is DNA ploidy an independent prognostic indicator in in filtrative node negative breast adenocarcinoma. Cancer* 65 : 1577-1582, 1990
 - 14) Suzuki H, Matsumoto K, Koite H : *DNA ploidy of colorectal carcinoma ; Correlation with conventional prognostic variables. J Clin Gastroenterol* 10(2) : 176-178, 1988
 - 15) Vindelov LL, Christensen IJ, Nissen NI : *A detergent-trypsin method for the preparation of nuclei for flow cytometric DNA analysis. Cytometry* 3 : 323-327, 1983
 - 16) Cady B, Rossi R : *An expanded view of risk group in differentiated thyroid carcinoma. Surgery* 104 : 947-953, 1988
 - 17) Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM : *Ipsilateral lovectomy versus bilateral lobal resection in papillary thyroid carcinoma : A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. Surgery* 102 : 1088-1094, 1987
 - 18) Miles C : *Chromosome analysis of solid tumors I. Twenty-eight nonepithelial tumors. Cancer* 20 : 1253-1273, 1967
 - 19) Sonta S, Sandberg AA : *Chromosome and causation of human cancer and leukemia. XXX banding studies of primary intestinal tumors. Cancer* 41 : 153-163, 1978
 - 20) Van Dilla MA, Trujillo TT, Mulianey PF, Coulter JR : *Cell microfluometry; A method for rapid fluorescence measurement. Science* 163 : 1213-1214, 1968
 - 21) Park CH, Lee SH, Stephens RL, et al : *Flow cytometry DNA analysis on tumor cell subpopulation of human tumor specimen by exclusion of lymphohemopoietic cells. J Histochem Cytochemistry* 36 : 705-709, 1988
 - 22) Wilson GD, McNally NJ, Dische S, et al : *Measurement of cell kinetics in human tumors in vivo using bromodeoxyuridine incorporation and flow cytometry. Br J Cancer* 58 : 423-431, 1988
 - 23) Korenaga D, Haraguchi M, Okamura T, et al : *DNA ploidy and tumor invasion in human gastric cancer : histopathologic differentiation. Arch Surg* 124 : 314-318, 1989
 - 24) Shapiro HM : *Practical flow cytometry. New York, Alan R.Liss, 1985*
 - 25) Coon JS, Landay AL, Weinstein RS : *Biology of Disease-advances in flow cytometry for diagnostic pathology. Lab invest* 57(5) : 453-479, 1987
 - 26) Abe R, Ueki H : *Flow cytometric analysis for assessing the malignant potential of breast cancer. J Surg Oncol* 36 : 259-262, 1987
 - 27) Lovett III, EJ, Schnitzer B, Keren DF, et al : *Application of flow cytometry to diagnostic pathology. Lab Invest* 50(2) : 115-140, 1984
 - 28) Seckinger D, Sugarbaker E, Frankfurt O : *DNA content in human Cancer. Arch Pathol Lab Med* 113 : 619-626, 1989
 - 29) Seckinger D, Sugarbaker E, Frankfurt O : *DNA content in human cancer. Arch Pathol Lab Med* 113 : 619-626, 1989
 - 30) Auer G, Zetterberg A : *The prognostic significance of nuclear DNA content in malignant tumors of breast, prostate, and catilage. Advances in clinical cytology*(2) : 123-124, 1985
 - 31) Hedley DW, Friedlander ML, Taylor IW, et al : *Method for analysis of cellular DNA content of paraffin-embeded pathological material using flow cytometry. J Histochem Cytochem* 31 : 1333-1335, 1983
 - 32) Hrafnkelsson AL, Stal O, Enestrom S, Jonasson JG, Bjornsson J, Olafsdottir K, Nordenskjold B : *Cellular DNA pattern, S-phase frequency and survival in papillary thyroid cancer. Acta Oncologica* 27(Fasc. 4) : 329-333, 1988
 - 33) Cusick EL, Krukowski ZH, Ewen SWJ, et al : *DNA aneuploidy in follicular neoplasm of the thyroid. Presented at the British Assoc. Endocrine Surgeons, 1989*
 - 34) Schrodes S, Bocker W, Baisch H, Burk CG, Arps H, Meiners I, Kastendieck H, Heitz PU, Kloppel G : *Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma-survival in relation to age, sex, stage, histology. Immunocytochemistry, and DNA content. Cancer* 61 : 806-816, 1988

- 35) Klemi PJ, Joensuu H, Eerola E : *DNA aneuploidy in anaplastic carcinoma of thyroid gland. AJCP* 89(2) : 154-159, 1988
- 36) Joensuu H, Klemi P, Eerola E, et al : *Influence of cellular DNA content on survival in differentiated thyroid cancer. Cancer* 58 : 2462-2467, 1986
- 37) Schelfhout LJD, Cornelisse CJ, Goslings BM, et al : *Frequency and degree of aneuploidy in benign and malignant thyroid neoplasm. Int J Cancer* 45 : 16-20, 1990
- 38) Johannessen JV, Sobrinho-Simoes M, Tangen KO, et al : *A flow cytometric deoxyribonucleic acid analysis of papillary thyroid carcinoma. Lab Invest* 45 : 336-341, 1991
- 39) Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Husser WC : *Principles of surgery, 6th ed, McGraw-Hill, 1994, p-1635*
- 40) Backdahl M, Cartensen J, Auer G, Tallroth E : *Statistical evaluation of prognostic value of nuclear DNA content in papillary, follicular, and medullary thyroid tumors. World J Surg* 10 : 974-979, 1986
- 41) Hamming LF, Schelfhout LJD, Cornelisse CJ, et al : *Prognostic value of nuclear DNA content in papillary thyroid cancer. World J Surg* 12 : 503-508, 1988
- 42) Grant CS, Hay ID, Ryan JJ, et al : *Diagnostic and prognostic utility of flow cytometric DNA measurements in follicular thyroid tumors. World J Surg* 14 : 283-290, 1990
- 43) Cohn K, Backdahl M, Forsslund G, et al : *Prognostic value of nuclear DNA content in papillary thyroid carcinoma. World J Surg* 8 : 474-480, 1984
- 44) Lukacs GL, Balazs GY, Zs-Nagy I : *Cytofluorometric measurement on the DNA contents of tumor cells in human thyroid gland. J Cancer Res Clin Oncol* 95 : 265-271, 1979
- 45) Gelera-Davidson H, Bibbo M, Dytch HE, et al : *Nuclear DNA content in anaplastic thyroid carcinoma with differentiated component. Histopathology* 11 : 715-722, 1987
- 46) Hay ID : *Papillary thyroid carcinoma. Endocrinol Metabol Clin North America* 19(3) : 545-576, 1990