

유식 세포분석에 의한 자궁경부암 세포의 DNA 양상 : 임상적 예후 및 생화학적 특징과의 관계

가톨릭대학 의학부 산부인과학교실

나덕진 · 김수평

=Abstract=

DNA Patterns by Flow Cytometric Analysis of Squamous Carcinoma Cells of the Cervix Uteri: Relations with Prognosis and Biochemical Characteristics

Duck Jin Nha and Soo Pyung Kim

Department of Obstetrics and Gynecology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

This study was performed to find out the relationship between DNA pattern by flow cytometry and the prognosis of cervical squamous cell carcinoma.

The subjects were 71 patients who were admitted to Catholic University Medical College Kangnam St. Mary's Hospital from September 1983 to May 1989 under the diagnosis of cervical squamous cell carcinoma. Samples were obtained from the subjects before chemotherapy or radiation therapy, and a through follow-up study was carried out on the subjects.

The authors observed the relations between flow cytometric DNA pattern and clinical stage, age of patients, histopathological findings and tumor markers, with the following results.

1. The S-phase of the cell cycle increased significantly in Stages I, II and III-IV compared to that of Stage 0. However, there was no difference between Stages in G0/G1 phase and G2/M phase.
2. The incidence of aneuploid tumor increased significantly according to stage with the rates of increase reaching 22.22%, 31.57%, 44.44% and 68.75% respectively in Stages 0, I, II, and III-IV.
3. The incidence of aneuploid tumor increased significantly depending on the age of patients with the rates standing at 21.42%, 31.58%, 40.90% and 68.75% respectively in the groups of below 40, 41-50, 51-60, and 61 years and over.
4. As for the relation between histopathological findings and the incidence of aneuploid tumor, no difference was found according to the degree of differentiation, but there were significant differences between the keratinization group(23.07%) and the non keratinization group(51.11%).

5. Among 26 patients on whom two years of post operative study was conducted following operations in Stage I and II, 3 of 5 patients showing recurrence and 2 of 21 patients showing non recurrence showed aneuploid tumor, indicating a significant statistical difference.

6. Among the various tumor markers, the positive ratios of CEA and β -hCG showed a significant increase according to stage, but no relation was found between tumor markers and the incidence of aneuploid tumor.

From the above results it is considered that the effect of treatment in cervical squamous cell carcinoma and its prognosis can be more accurately predicted by observing flow cytometric DNA patterns along with other clinicopathological parameters.

I. 서 론

최근 분자생물학의 획기적인 발전은 암의 생성기전을 규명하는데 많은 기여를 하고 있다.

정상세포와는 달리 암세포는 염색체의 수와 구조의 이상에 의해 정상 성장조절기능이 변화되어 생성되며,¹⁻³⁾ 염색체의 이상은 세포계대의 자연적 변성을 증가시켜 세포들의 악성도를 증폭시킨다.⁴⁾

실제로 암세포 염색체의 이상구조를 알아내는 데에는 그 검사 방법들이 복잡하고 방대한 시설과 많은 인력이 필요하기 때문에 어려움이 많다. Atkin⁵⁾ 등이 미세분광측정기(microspectrophotometer)를 이용하여 정상세포와 암세포의 DNA 양을 측정하여 암세포의 핵은 과다한 염색질을 가지고 DNA 양이 증가됨을 보고하였다. 현재는 의용전자공학의 발달로 더욱 정확히 세포내 DNA의 양을 측정할 수 있으며 배수체의 분류, RNA 양의 측정, 세포주기의 역동 및 항원의 발현유무를 가리 수 있는 유식 세포분석기(flow cytometer, 이하 FCM)가 개발되었다.

이 FCM을 이용하여 여러가지 종양들의 생물학적 특성을 파악하여 이러한 특성과 임상적 예후와의 상관관계를 알아보기 위한 연구들이 있다.⁶⁻⁹⁾ 그런데 지금까지 자궁경부평편상피암(이하 자궁경부암)에서는 그 임상적 예후를 판정하는 요소로 Reagen 등¹⁰⁾은 암세포형에 따른 세포의 분화의 정도를, Friedell 등¹¹⁾은 암세포의 혈관 침윤 유무를, Stendahl 등¹²⁾은 세포의 형태들과 혈관 침윤 유무들을 요소로 하여 고안한 악성도 점수제를 주장하였다.

그러나 아직까지도 자궁경부암의 치료방침 및 예

후 판정에는 FIGO(1971)의 임상기 분류가 보편적으로 사용되고 있다. 최근에는¹³⁾ FCM에 의한 세포내 DNA의 양상과 FIGO(1971)분류에 따른 자궁경부암의 병기와의 상관관계를 알아보아, 이 질환의 치료 후 예후와 DNA의 양상과의 관계를 규명코저 하는 노력을 새로이 시도하고 있다.¹⁴⁻¹⁶⁾

이에 저자들은 자궁경부암에서 FCM으로 암세포의 DNA를 분석하여 임상병기, 연령, 암세포의 조직학적 특성 및 종양 표지물질들과 상관관계를 알아보아 자궁경부암의 치료 및 예후에 DNA 분석결과가 어떠한 의의를 갖는지를 알아보기 위하여 본 연구를 시도하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대 상

1983년 9월부터 1989년 5월까지 가톨릭의과대학 부속 강남 성모병원에 자궁경부암으로 입원하여 항암요법이나 방사선 치료를 받지않는 상태에서 암 조직을 채취할 수 있었고 치료 후 충분한 추적관리가 이루어진 71명을 대상으로 하였다.

FICO분류에 따른 환자의 병기별 분포를 보면 0기 18명, I기19명, II기18명, III기 이상이 16명 이었으며 연령분포는 34세에서 74세로 평균 연령은 54.7세였다. 대상을 40세이하군, 41-50세군, 51-60세군 및 61세 이상군으로 나누어 관찰하였다. 또한 자궁경부암 I, II기의 환자 37명중 수술요법으로 치료를 받은 29명에서 수술 후 24개월간 추적이 가능하였던 26명중 재발이 있었던 5명과 재발이 없었던 21명으로 FCM에 의한 DNA분석 결과를 비교관찰하였다.

2. 방법

1) 유식 세포분석기에 의한 DNA의 분석

수술 전 또는 수술 시에 채취된 조직들은 hematoxylin-eosin 염색법으로 염색하여 각질화군, 비각질화군과 세포의 분화도에 따라 분류한 다음 파라핀에 포매된 자궁경부암 조직을 고배율 현미경으로 관찰하여 10% 이상의 암세포를 포함하고 있는 부분을 70 μ m-1mm의 두께로 절편을 만들었다. 변용된 Hedley 등¹⁷⁾의 방법에 의해 이를 xylene 액으로 처리하여 파라핀을 제거한 뒤 얻은 조직을 100%, 95%, 70%, 50%의 ethanol을 순차적으로 사용해 재수화시켰다.

수화된 조직을 0.5% pepsin액에 상온에서 24시간 저장하여 불순물을 분리한 뒤 1,000 g로 10분간 원심분리하여 단세포 현탁액을 만들었다. 이 현탁액을 propidium iodide(Sigma #95264)로 형광염색한 뒤 FACS FCM(Becton Dickinson Co. U.S.A.)으로 DNA양, 세포주기의 분포, 비배체(an euploid), 2배체(diploid), 4배체(tetraploid) 및 측배체(periploid)의 발생빈도들을 분석하였다.

각각의 검체는 평균 10^4 개의 세포씩 분석하였다. 외부표준 검체는 정상 DNA양을 가진 사람의 임파구를 사용하였다.

DNA양은 상대 DNA지수로 표시하였는데 정상 2배체성 휴지기(diploid G₀/G₁)세포의 상대 DNA지수를 1.0으로 하여 이곳에 DNA정점을 보이는 종양을 2배체성종양(diploid tumor)이라고 하였고 그 외에 다른 DNA정점을 가지는 종양을 비배체성 종양(an euploid tumor)으로 판정하였다(Fig. 1).

측정시 분산계수(coefficient of variance)가 7.0% 이상일 때에는 불량측정으로 판정하여 재검사를 실시하였다.

결과의 분석은 Becton Diskinson에서 개발한 Broadened rectangles cell cycle analysis(BRA)를 사용하였다.

2) 종양 표지물질의 측정

(1)혈청의 채취와 보관

자궁경부암으로 진단되어 입원한 즉시 어떠한 투약과 치료를 받지 않은 상태에서 환자의 상완정맥으로부터 약 10ml의 혈액을 채취하여 600 g로 약 15분간 원심분리하여 얻은 혈청을 검사시까지 -20°C에서 보관하였다.

(2)측정방법

혈중 carcinoembryonic antigen(이하 CEA)과 β -subunit of human chorionic gonadotropin(이하 β -hCG)은 Hybritech사(U.S.A)키를 사용하여 이중항체 방사면역 측정법에 의해 측정하였고, 이들 종양 표지 물질들의 정상 상한값은 각각 3ng/ml와 3mIU/ml로 하였다.

혈중 alpha-feto protein(이하 AFP), carbohydrate anitgen 125(이하 CA 125)과 tumor anitgen 4(이하 TA4)는 Abbott사(독일), prolactin은 WHO, pregnancy specific β_1 -glycoprotein(이하 SP1)은 Diagnostic Product Corporation(U.S.A.)의 키를 사용하여 방사면역방법으로 측정하였는데, 이들 종양 표지물질들의 정상 상한값은 각각 20ng/ml, 35 μ g/ml, 2ng/ml, 20ng/ml, 3ng/ml로 하였다. 혈중 유리 β -hCG와 전체 hCG의 측정은 한국과학기술원(KAIST)에서 개발한 키를 사용하여 효소 방법으로 측정하였고, 이들 종양 표지 물질들의 정상 상한값은 각각 2mIU/ml와 20mIU/ml로 하였다.

3) 통계처리

자료의 유의성 검정에서 임상기에 따른 세포 역동기의 분석은 분산분석으로 검정하고, 유의한 차이가 관측된 경우에 구체적인 각기에 따른 비교는 Scheffe의 다중 비교법을 사용하였고, 발생빈도의 차이는 X^2 test 또는 trend X^2 test를 사용하였다. 표본수가 극히 적은 경우에는 Fisher's exact test를 하였다. 유의성 검정에서 유의수준은 5%로 정하였다.

III. 결 과

1. 자궁경부암의 병기에 따른 세포주기의 양상(Table 1)

자궁경부암 0기에서 종양세포의 세포주기의 분포율은 휴지기(G₀/G₁phase), 합성기(S-phase)와 분열기(G₂/M phase)가 각각 $89.07 \pm 2.40\%$, $8.79 \pm 2.33\%$ 와 $1.86 \pm 0.95\%$ 이었고, I기에서는 각각 $81.80 \pm 3.79\%$, $15.60 \pm 3.69\%$ 와 $2.80 \pm 1.75\%$ 이었으며, II기에서는 각각 $80.50 \pm 4.20\%$, $16.60 \pm 3.44\%$ 와 $3.00 \pm 1.63\%$ 이었으며, III기 이상에서는 각각 $78.33 \pm 2.66\%$, $19.00 \pm 3.74\%$ 와 $2.50 \pm 1.52\%$ 로 임상 각기에서의 합성기의 분포율이 0기에 비해 I

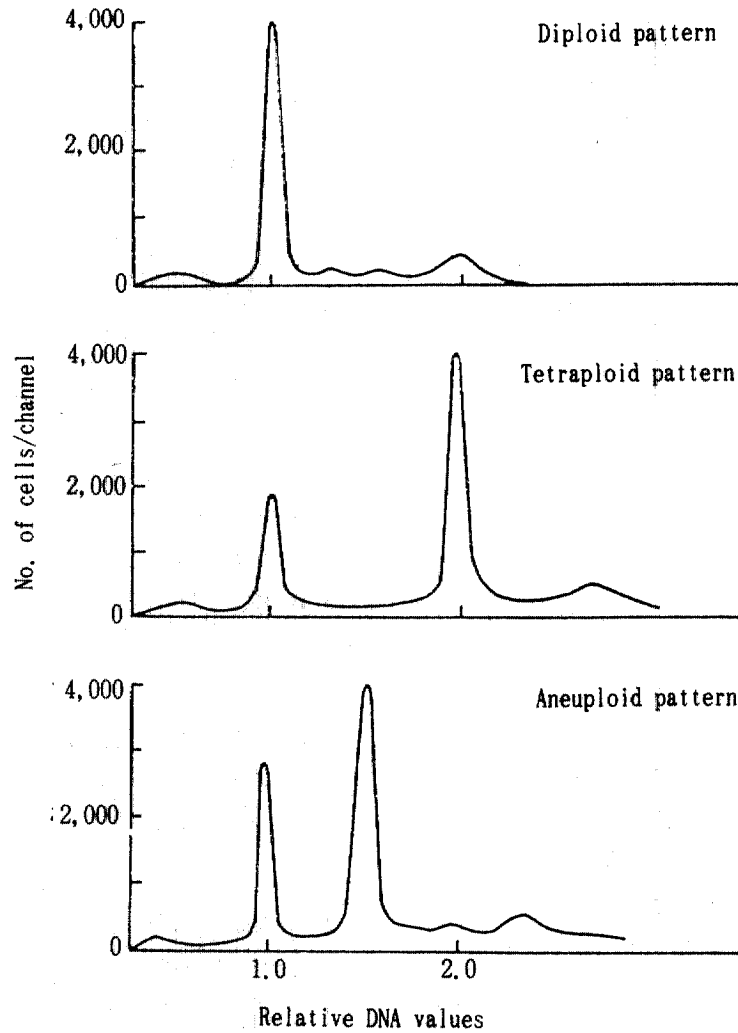


Fig 1. Ploidy Patterns of Cancer Cells Depending on DNA Content.

Table 1. Distribution of Cell Cycles(mean±S.D%)and Relative DNA Index(mean±S.D)of Cervical Squamous Cell Carcinoma According to Clinical Stage

Stage \ Phase	G0 / G1	S*	G2 / M	D.I.
Stage 0	89.07±2.40	8.79±2.33	1.86±0.95	1.08±0.21
Stage I	81.80±3.97	15.60±3.69	2.80±1.75	1.14±0.31
Stage II	80.50±4.20	16.60±3.44	3.00±1.63	1.24±0.29
Stages III-IV	78.33±2.66	19.00±3.74	2.50±1.52	1.47±0.38

*The value of stage 0 is significantly different from those of stages I, II, and III-IV (Scheffe's test, $P < 0.05$)
D.I.;DNA index

기, II기와 III기 이상에서 통계적으로 유의한 증가를 보였다.

상대 DNA지수는 자궁경부암 0기, I기, II기와 III기 이상에서 각각 1.80 ± 0.21 , 1.14 ± 0.30 , 1.24 ± 0.29 와 1.47 ± 0.38 을 보여 병기에 따라 증가하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

2. 자궁경부암의 병기에 따른 비배체성, 2배체성 종양의 발생빈도 (Table 2)

자궁경부암 0기에서 비배체성 종양의 발생빈도는 18예 중 4예로 22.22%, I기에서는 19예 중 6예로 31.57%, II기에서는 18예 중 8예로 44.44% III기 이상에서는 16예 중 11예로 68.75%로 전체 71예 중 29예가 비배수성 종양으로 나타나 40.85%의 발생빈도를 나타내어, 병기에 따라 비배체성 종양의 발생빈도가 통계적으로 유의하게 증가하였다 ($P=0.012$).

2배체성 종양의 발생빈도는 전체 71예 중 42예로 59.15%이었으며, 병기에 따라 감소하였으나 유의한 차이는 보이지 않았다.

3. 자궁경부암 환자의 연령에 따른 비배체성 종양의 발생빈도 (Table 3)

자궁경부암 환자의 연령이 40세 이하인 군, 41-50군, 51-60세 군과 61세이상인 군에서 비배체성 종양의 발생빈도는 각각 21.42%, 31.58%, 40.90%와 68.75%를 보여 환자의 연령이 증가함에 따라 비

배체성 종양의 발생빈도가 유의하게 증가하였다 ($P=0.018$).

4. 자궁경부암 조직소견에 따른 비배체성 종양의 발생빈도 (Table 4)

자궁경부암의 조직소견에서 각질화를 보인 군 26예 중 6예에서 비배체성 종양으로 나타나 23.08%의 발생빈도를, 비각질화를 보인 군 45예 중 23예에서 비배체성종양으로 나타나 51.11%의 발생빈도를 보여, 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다 ($P=0.032$).

자궁경부암 세포의 분화도에 의한 조직학적 분류에 따른 비배체성 종양의 발생빈도는 미분화군, 중등도 분화군과 분화군에서 각각 55.55%, 36.00%와 50.00%를 보여 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

5. 자궁경부암 I기와 II기 환자에서의 DNA 분석결과와 질환의 예후와의 관계 (Table 5)

자궁경부암 I기와 II기에 속하는 37명 중 수술적 치료 이외에 다른 처치를 받지않고 수술 후 2년 간 추적검사가 이루어진 26예 중 21예에서 재발이 없었고, 5예에서 재발이 있었는데, 재발이 없었던 21명 중 2예에서 비배체성 종양이 나타났고, 재발이 있었던 5명중에서는 3예에서 비배체성 종양이 나타나 재발군과 재발이 없었던군 사이에 비배체성 종양의 발

Table 2. Incidence of Aneuploidy and Diploidy in Cervical Squamous Cell Carcinoma

Stage	Ploidy Total No. of patients	Aneuploidy*		Diploidy	
		No. of patients	Incidence (%)	No. of patients	Incidence (%)
Stage 0	18	4	22.22	14	77.78
Stage I	19	6	31.57	13	68.42
Stage II	18	8	44.44	10	55.55
Stage III-IV	16	11	68.75	5	31.25
Total	71	29	40.85	42	59.15

* $X^2=6.25$ $P=0.012$

Table 3. Incidence of Aneuploidy in Each Age Group

Age group	Total No. of Patients	No. of aneuploids	Incidence of aneuploidy(%)
<40	14	3	21.42
41-50	19	6	31.58
51-60	22	9	40.90
>61	16	11	68.75
Total	71	29	40.85

$$X^2=5.57$$

$$P=0.018$$

Table 4. Incidence of Aneuploidy According to Histopathologic Findings

Group	No. of patients	No. of aneuploidy	Incidence of aneuploidy(%)
Keratinization *	26	6	23.07
Non-Keratinization *	45	23	51.11
Poorly differentiated	9	5	55.55
Moderately differentiated	50	18	36.00
Well differentiated	12	6	50.00

$$*X^2=4.59$$

$$P=0.033$$

Table 5. Relation Between Prognosis and Aneuploidy in Stages I and II of Cervical Squamous Cell Carcinoma

	Recurrence group	Non recurrence group	Total
Aneuploid tumor	3	2	5
Diploid tumor	2	19	21
Total No. of patient.	5	21	26

*Fisher's exact test

$$P=0.033$$

생빈도에 유의한 차이를 보였다($P=0.033$).

6. 자궁경부암 병기에 따른 각 종양 표지 물질의 양성율 (Table 6)

자궁경부암의 병기에 따른 각 종양 표지물질의 양성율은 CEA와 β -hCG에서만 병기에 따라 그 빈도가 통계적으로 유의한 증가를 보여 CEA는 0기, I

Table 6. Incidence of Elevated Serum Tumor Marker Levels in Cervical Squamous Cell Carcinoma by Clinical stage and Their Relation with Aneuploidy

	Total No. of patients	CEA*		AFP		CA125		β -hCG**		free β -hCG		whold hCG		Prolactin		TA4		SP1	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Stage 0	18	2	11.11	2	11.11	1	5.55	1	5.55	3	16.66	6	33.33	3	16.66	18	100.00	12	66.66
Stage I	19	5	26.31	1	5.26	0	0.00	3	15.78	3	15.78	6	31.57	0	0.00	17	89.47	5	26.31
Stage II	18	8	44.44	0	0.00	0	0.00	4	22.22	3	16.66	10	55.55	1	5.55	18	100.00	3	16.66
Stage III-IV	16	10	62.50	1	6.25	4	25.00	7	43.75	2	12.50	3	18.75	5	31.25	16	100.00	2	12.50
Positive aneuploidy/ positive tumor marker		8/25		0/4		0/5		4/15		3/11		6/25		2/9		28/69		5/22	

% = Incidence(%)

* $X^2=10.96$, $P=0.009$

** $X^2=7.24$, $P=0.007$

기, II기와 III기 이상에서 각각 11.11%, 26.31%, 44.44%와 62.50%를 나타내었고($P=0.009$), β -hCG는 0기, I기, II기와 III기 이상에서 각각 5.55%, 15.78%, 22.22%와 43.75%를 나타내었다($P=0.0073$).

7. 종양 표지물질 양성예와 비배수성 종양과의 관계 (Table 6)

CEA 양성을 보인 25예 중 8예, β -hCG 양성을 보인 15예 중 4예, 유리 β -hCG 양성을 보인 11예 중 3예, 전체 hCG 양성을 보인 25예 중 6예, prolactin 양성을 보인 9예 중 2예, TA4 양성을 보인 69예 중 28예와 SP1 양성을 보인 22예 중 5예에서만 비배체성 종양을 보여 이들 종양 표지물질들과 비배체성 종양의 발생빈도와는 관련이 있었다는 증거는 없었다.

IV. 고 찰

자궁경부암은 여성에서 발생하는 악성 종양 중 유방암 다음으로 그 발생빈도가 높은 질환이지만 최근

에는 조기 진단방법이 개선되어 비침윤성 부위의 조기 발견에 따른 적절한 치료로 침윤암으로의 진행을 방지할 수 있어 그 발생빈도는 점차 감소되었으나 아직까지도 여성 악성 종양의 8-10%를 차지하고 있다. 자궁경부암은 그 진행과정을 보면 악성 변화의 첫 단계로 자궁경부 상피 세포에 어떠한 전암 변화라고 간주되는 현미경학적 이상을 나타내는데, 이것이 점차적으로 완만한 진행을 하여 상피 내암(자궁경부암 0기)으로 되고 다시 침윤성 암으로 진행되어 간다. 현재까지 자궁경부암의 치료방침을 세우고 그 예후를 추정하는데는 FIGO의 임상적 병기가 가장 널리 이용되고 있으나 최근 이 FIGO의 임상적 병기 중 수술적 치료가 가능한 I기와 II기에 있어서도 이들의 예후가 다양하며, 방사선 치료를 보편적으로 많이 이용하는 III기 이상의 환자에 있어서도 방사선 치료에 대한 반응도가 다르기 때문에 자궁경부암의 치료후 예후에 영향을 미치는 여러가지 요소들에 대한 연구가 진행되고 있다.

Friedell 등은 자궁경부암에 있어서 초기에 암세포의 혈관내 침입여부와 임파선 전이유무가 예후에 영향을 미쳐 초기에 암 세포가 혈관내에 침입하는 경우와 임파선 전이시 비록 같은 병기라도 예후가 나쁘다 하였고, Reagen 등은 조직병리학적 세포의

분화도의 정도와 기질의 침윤 깊이 및 임파선 전이 유무에 따라 예후가 달라진다고 하였다.¹⁸⁾

Stanhope 등은 환자의 연령이 아주 낮거나 증가할수록 자궁경부암의 예후가 나쁘다고 하였으며 최근 Stendahl 등은 세포의 조직학적 형태, 세포핵의 다형성, 세포의 분열정도, 침윤의 형태 및 정도, 세포의 반응도 등을 도입한 점수제를 이용하여 이들의 예후를 보다 더 정확하게 알려고 노력하였다.

한편 악성종양의 활성에 따라 증가하는 다양한 종양 표지물질들에 대한 연구가 진행되어 이들을 이용한 자궁경부암의 진단과 예후를 알고자 하는 노력이 진전되어 Barrelet 등¹⁹⁾은 CEA의 혈중농도가 자궁경부암의 조기 진단 및 치료후 추적검사에 의의가 있다고 하였다.

Donaldson 등²⁰⁾은 CEA, β -hCG, AFP 등의 종양 표지물질이 자궁경부암의 병기와 예후에 상관관계가 있다고 하였다.

그러나 이러한 요소들은 병리조직학적 판정 및 점수제들이 각 연구기관마다 상이하고 특히 점수제에서 중등도의 변화를 보이는 경우가 암의 생물학적인 특성을 대변할 수 있으나 하는 문제점이 대두되고 종양 표지 물질에 있어서는 그 종양표지물질의 자궁경부암에 대한 특이성 및 정상 상한값의 정도에 따른 위양성의 폭이 문제시 되고 있다.²¹⁾

최근에 의용전자공학의 발달에 의해 FCM에 의한 세포내 DNA의 양상을 임상에서 손쉽게 알 수 있게 되어 이를 이용한 자궁경부암 환자들의 병기에 따른 DNA의 양상과 질환의 예후와의 관계, 다른 요소들과의 상관관계들이 부분적으로 알려지고 있다.^{22~25)}

저자들이 자궁경부암에서 FCM에 의해 분석한 결과에 의하면 임상병기에 따른 세포주기 및 상대 DNA 지수에서 세포들의 분열이 활발하게 일어나는 합성기의 값이 임상 병기가 증가함에 따라 증가하여 Strang 등의 연구 결과와 비슷하였으나 그들의 연구에서와 같이 임상 병기 I기, II기에 비하여 III, IV기에서 유의하게 증가를 보이지는 않았다.

또한 임상 병기에 따른 상대 DNA 지수가 병기가 증가할수록 증가하는 추세를 보였으나 유의한 차이는 없었다. 이는 Davis와 Jakobsen 등의 결과와 동일하였다. 본 논문에서 대상 71명 중 2배체성 종양의 발생은 42예로 59.15%의 빈도를 보여 Jakobsen 등이 보고한 20%나 Strang 등이 보고한 21%에 비

하여 높은 경향을 보였으나 이는 본 연구대상에는 0기의 환자들이 포함되어 있는 결과로 추측된다.

자궁경부암 환자의 연령에 따른 비배체성 종양의 발생빈도는 연령이 높아짐에 따라 유의하게 증가하였으며, 이는 Strang, Hanselaar 등의 결과와 비슷하여 환자의 연령이 예후에 영향을 미치는 것을 알 수 있었다.

저자들의 연구에서 FCM에 의한 분석과 조직 병리학적 소견 사이의 비배체성 종양의 발생빈도는 세포 분화도와는 차이가 없는 것으로 나타나 Strang 등의 결과와 일치하였으나, 각질화 유무에 따라서는 군사이에 유의한 차이를 보였다.

Barlogie 등²⁶⁾은 비배체성 종양의 발생이 암의 예후에 영향을 미친다 하였고, Jakobsen 등²⁷⁾은 상대 DNA 지수가 1.5이상인 경우에 궁경부암에서 재발의 가능성이 높다는 것을 보고하였다. 저자들의 결과에서 자궁경부암 I기와 II기에서 수술을 시행한 후 추적검사가 철저히 이루어진 26예중 재발된 5예중 3예에서 비배체성 종양이 나타났고 상대 DNA 지수도 1.5이상으로 증가하여 상대 DNA 지수와 비배체성 종양의 발생이 자궁경부암의 예후 측정에 도움이 될 것으로 사료된다.

임상 각기에 따른 종양 표지물질의 양성율은 본 연구에서 CEA와 β -hCG가 임상 병기가 증가함에 따라 유의하게 증가하였고, 이는 박홍준 등²⁸⁾과 Fukazawa 등²⁹⁾의 연구 결과와 일치하였다. 그러나 이들 종양 표지물질과 FCM에 의한 분석 사이에는 특이한 상관 관계가 없었다.

이상의 결과로보아 자궁경부암 환자에서 FCM에 의한 분석은 다른 여러가지 임상적 요소들과 암세포의 조직학적 특성과 함께 예후판정에 효율적으로 이용할 수 있으리라고 생각된다. 더 나아가 FCM에 의한 분석을 항암요법과 방사선 치료를 시행한 자궁경부암 환자들에서도 이용함으로써 치료효과의 판정에 유익할 것으로 생각된다.

V. 결 론

저자들은 자궁경부암에서 유식 세포분석기에 의한 DNA의 분석결과와 임상적 예후와의 관계를 알아보

기 위하여 본 실험을 실시하였다. 1983년 9월부터 1989년 5월까지 가톨릭의과대학 부속 강남 성모병원에 자궁경부암의 진단 아래 입원하였던 환자들 중 항암요법이나 방사선 치료를 받지 않은 상태에서 암 조직을 채취하였고 치료 후 추적관리가 철저히 이루어진 71명을 대상으로하여, 유식 세포분석기에 의해 DNA 양상을 분석하여 이들과 질환의 병기, 연령, 조직학적 진단 결과 및 종양 표지물질들과의 관계를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 세포주기의 양상 중 휴지기와 분열기는 병기에 따라 변화가 없었으나 합성기는 I기, II기 및 III기 이상에서 0기에 비하여 유의하게 증가하였다.
2. 비배체성 종양의 발생빈도는 병기의 증가에 따라 유의하게 증가하였다.
3. 연령에 따른 비배체성 종양의 발생빈도는 연령 증가에 따라 통계적으로 유의하게 증가하였다.
4. 조직소견과 비배체성 종양의 발생빈도는 세포분화도에 따른 차이는 없었으나 각질화군과 비각질화군 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다.
5. 자궁경부암 I기, II기에서 수술후 2년간 추적검사가 이루어졌던 예들 중 재발이 있었던 군이 재발이 없었던 군에 비하여 통계적으로 유의하게 비배체성 종양의 발생빈도가 높았다.
6. 종양표지 물질들 중 carcinoembryonic antigen과 β -subunit of human chorionic gonadotropin은 병기에 따라 통계적으로 유의하게 증가하였으나, 비배체성 종양의 발생빈도와는 상관관계가 없었다.

이상의 결과로 보아 자궁경부암의 진단과 치료를 위해 임상조직학적인 요소들과 함께 유식 세포분석기에 의한 DNA양상을 관찰함으로써 자궁경부암의 치료효과와 그 예후를 판정하는데 효과적인 방법이라고 생각된다.

참고문헌

1. Tabin CJ, Bradley SM & Bergmann CI: Mechanism of activation of a human oncogene. *Nature* 1982; 300: 143-149
2. Friendlander ML, Taylor IW & Hedley DH: Clinical and biological significance of aneuploidy in human tumors. *J Clin Pathol* 1984; 37: 961-974

3. Krontiris TG: The emerging genetics of human cancer. *N Engl J Med* 1983; 309: 404-409
4. Nowell PC: The clonal evolution of tumor cell population. *Science* 1976; 194: 23-28
5. Atkin NB & Kay R: Prognostic significance of model DNA value and other factors in malignant tumors, based on 1465 cases. *Brit J Cancer* 1979; 40: 210-213
6. Frankfurt OS, Chin JL, Englander LS, Greco WR, Pontes JE & Rustum YM: Relationship between DNA ploidy, glandular differentiation and tumor spread in human prostate cancer. *Cancer Res* 1985; 45: 1418-1423
7. Tsou KC, Hong DH, Varello MA, Wheeler JE, Giuntoli R, Mangan CE & Mikata JJ: Flow cytometric DNA and 5'-nucleotide phosphodiesterase in endometrium. *Cancer* 1985; 56: 2340-2347
8. Ference MJ, & Naus GJ: Predictive value of flowcytometric DNA analysis of paraffinembedded tissue in carcinoma of the breast. *Lab Invest* 1986; 54: 19A
9. Ollipekka K, Punnonen R, Mattila J, Lehtinen M & Koivula T: Prognostic significance of DNA index, multiploidy, and S-phase fraction in ovarian cancer. *Cancer* 1988; 61: 334-339
10. Reagen JW & Wentz WB: Genesis of carcinoma of the uterine cervix. *Clin Obstet Gynecol* 1976; 10: 883-885
11. Friedell GH, Steiner G & Kistner RW: Prognostic value of blood vessel invasion in cervical cancer. *Ovstet Gynecol* 1967; 29: 855-857
12. Stendahl U, Eklund G & Willen R: Prognosis of invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A comparative study of the predictive value of clinical staging Ib-III and a histopathologic malignancy grading system. *Int J Gynecol Pathol* 1983; 2: 42-44
13. FIGO: Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; 50: 1
14. Jakobsen A: Ploidy level and short-time prognosis of early cervix cancer. *Radiother Oncol* 1984; 1: 271-275
15. Rutgers DH, Pieter M, Linden VD, Henny A & Peperzeel V: DNA-flow cytometry of squamous cell carcinomas from the human

- uterine cervix: The identification of prognostically different subgroups. *Radiother Oncol* 1986 : 7 : 249-258
16. Dvairs JR, Aristizabal S, Way DL, Weiner SA, Hick MJ & Hagaman RM: DNA ploidy, grade and stage in prognosis of uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989 : 32 : 4-7
17. 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* 1985 : 6 : 327-333
18. Stanhop CR, Smith JP, Taylor IW, Rutledge FN, Fletcher GH & Gallager HS: Carcinoma of the cervix. The effect of age on survival. *Gynecol Oncol* 1980 : 10 : 188-189
19. Barrelet V & Mach JP: Variations of the carcinoembryonic antigen levels in the plasma of patients with gynecologic cancers during therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1975 : 121 : 164-168
20. Donaldson ES, Van Nageil JR, Kashmiri R & Voorde J: Multiple biochemical markers in patients with gynecologic malignancies. *Cancer* 1980 : 45 : 948-953
21. Cauchi MN, Koh SH, Lim D & Hay DL: Oncofetal antigens in cancer of the cervix and ovary. *Brit J Cancer* 1981 : 44 : 403-407
- land M: Prognostic influence of ploidy level and histopathologic differentiation in cervical carcinoma stage Ib. *Eur J Can Cl Oncol* 1988 : 24 : 969-972
23. Jakobsen A, Bichel P & Vaeth M: New prognostic factors in squamous cell carcinoma of cervix uteri. *Am J Clin Oncol* 1985 : 8 : 39-43
24. Strang P, Stendahl B, Frankendal B & Lindgren A: Flow cytometric DNA patterns in cervical carcinoma. *Acta Radiol Oncol* 1986 : 25 : 249-254
25. Hanselaar AGJM, Vooijs GP, Oud PS, Pahlplatz MMM & Beck JLM: DNA ploidy patterns in cervical intraepithelial neoplasia grade III, with and without synchronous invasive squamous cell carcinoma. *Cancer* 1988 : 62 : 2537-2545
26. Barlogie B, Hittelman W, Spitzer G, Trujillo JM, Hart JS, Smallwood L & Drewinko B: Correlation of DNA distribution abnormalities with cytogenetic findings in human adult leukemia and lymphoma. *Cancer Res* 1977 : 37 : 4400-4406
27. Jakobsen A: Prognostic impact of ploidy level in carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 1984 a : 7 : 475-480
28. 박홍준 · 김진우 · 오경추 · 정재근 · 남궁성은 · 김승조 : 부인과 종양환자에서의 종양표지물질의 의의 大韓産婦會誌 1987 : 30 : 200-210
29. Fukazawa I, Inaba N, Ota Y, Sato N, Shirotake S, Iwasawa H, Sato T, Takamizawa H & Wiklund B: Serum levels of six tumor markers in patients with benign and malignant gynecological disease. *Arch Gynecol Obstet* 1988 : 243 : 61-68